

Aus der Klinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

**Aktuelle Behandlungsergebnisse nach
brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms
bei 417 Patientinnen am
Brustkrebszentrum Gummersbach**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Marko Remmel

aus Gummersbach

Lübeck 2005

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Klink

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Friedrich

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2005

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.12.2005

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-------------|
| 1 Einleitung | 1 - |
| 1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms..... | 1 - |
| 1.2 Die Entwicklung der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms...- | 4 - |
| 1.3 Allgemeine Prognosefaktoren des Mammakarzinoms | 8 - |
| 1.4 Histopathologische Prognosefaktoren des lokoregionären Rezidivs | 10 - |
| 1.5 Fragestellung..... | 12 - |
| 2 Patientinnen und Methodik | 13 - |
| 2.1 Auswahl des Patientinnenkollektivs..... | 13 - |
| 2.2 Einschlusskriterien | 14 - |
| 2.3 Datenerhebung..... | 14 - |
| 2.4 Statistische Methoden | 16 - |
| 3 Ergebnisse | 17 - |
| 3.1 Patientenkollektiv und Tumorcharakteristika | 17 - |
| 3.1.1 Altersverteilung der Patientinnen | 17 - |
| 3.1.2 Menopausenstatus der Patientinnen | 18 - |
| 3.1.3 Tumorklassifikation | 19 - |
| 3.1.4 Tumorgrading | 20 - |
| 3.1.5 Nottingham-Prognose-Index (NPI)..... | 21 - |
| 3.1.6 Hormonrezeptorstatus | 22 - |
| 3.1.6.1 Östrogenrezeptor | 22 - |
| 3.1.6.2 Progesteronrezeptor..... | 23 - |
| 3.1.7 Östrogenreguliertes Protein pS2..... | 24 - |
| 3.1.8 Her-2/neu (erbB-2)..... | 25 - |
| 3.2 Beobachtungszeitraum..... | 26 - |
| 3.3 Lokalrezidive | 26 - |
| 3.4 Metastasierung..... | 27 - |
| 3.5 Zweitmalignome | 28 - |
| 3.6 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben | 29 - |
| 3.6.1 Tumorbezogenes Überleben | 29 - |
| 3.6.2 Rezidivfreies Überleben..... | 31 - |

| | |
|--|---------------|
| 3.6.3 Einfluss des Menopausenstatus | - 32 - |
| 3.6.4 Einfluss der TumorgroÙe | - 33 - |
| 3.6.5 Einfluss des Lymphknotenstatus | - 35 - |
| 3.6.6 Einfluss des histologischen Gradings | - 37 - |
| 3.6.7 Überleben in Abhängigkeit vom Nottingham-Prognose-Index (NPI) .. | - 38 - |
| 3.6.8 Einfluss des Alters | - 40 - |
| 3.6.9 Einfluss des Hormonrezeptorstatus | - 42 - |
| 3.6.9.1 Einfluss des Östrogenrezeptors | - 42 - |
| 3.6.9.2 Einfluss des Progesteronrezeptors..... | - 43 - |
| 3.6.10 Einfluss des östrogenregulierten Proteins pS2 | - 45 - |
| 3.6.11 Einfluss des Her-2/neu (erbB-2) Onkogens | - 48 - |
| 4 Diskussion..... | - 50 - |
| 5 Zusammenfassung | - 66 - |
| 6 Literaturverzeichnis | - 67 - |
| 7 Danksagungen | III |
| 8 Lebenslauf..... | IV |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Die häufigste Krebsneuerkrankung und Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland ist heute das Mammakarzinom. Etwa jede 8. bis 10. Frau in Deutschland wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, was bundesweit mehr als 46.000 Frauen jährlich entspricht, davon etwa 19.000 Frauen im Alter unter 60 Jahren [12, 119]. Allein im Jahr 2002 verstarben hier zu Lande annähernd 18.000 Frauen an einer bösartigen Neubildung der Brustdrüse bzw. an einer ihrer unmittelbaren Folgen, womit das Mammakarzinom nach Herz-Kreislauferkrankungen die zweithäufigste Todesursache - und im Alter zwischen 35 und 45 Jahren sogar die häufigste Todesursache - des weiblichen Geschlechts überhaupt ist [6, 96, 110, 133].

Da zurzeit die Krebsregistrierung in Deutschland noch nicht wie in anderen europäischen Nachbarländern, wie z.B. den Niederlanden, Dänemark oder Finnland, flächendeckend und zentral erfasst ist, beruhen die Zahlen zur Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms unter anderem auf Schätzungen der Dachdokumentation Krebs am Robert-Koch Institut in Berlin, unter Berücksichtigung der Trends aus verschiedenen regionalen Krebsregistern. Hier zu nennen sind beispielsweise das Krebsregister des Saarlands, Schleswig-Holsteins und das gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Gerade im Hinblick auf die Bewertung der Daten im internationalen Vergleich und der Qualitätskontrolle von Therapiestandards zur Verbesserung der Patientinnenversorgung wäre die Einrichtung eines zentralen bundesweiten Krebsregisters von großem Wert.

Um den unterschiedlichen Bevölkerungsstrukturen verschiedener Länder Rechnung zu tragen und international vergleichbare Zahlen für Inzidenz und

Mortalität zu erhalten, wird die rohe Zahl der Neuerkrankungen an Brustkrebs jedes Landes auf eine altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard – WSR) umgerechnet. So schätzt die International Agency for Research on Cancer (IARC) die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate (Weltstandard – WSR) in den höher entwickelten Regionen der Welt im Jahr 2000 auf etwa 63 Fälle je 100.000, während sie für die weniger entwickelten Regionen mit 23 Fällen je 100.000 angegeben wird [92]. Dabei wurde in den Jahren 1994-1998 die höchste Inzidenz mit 99,6 Fällen je 100.000 (WSR) bei weißen Frauen in den USA beobachtet und das Lebenszeitrisko, an Brustkrebs zu erkranken, wird für sie auf 13,8% geschätzt. Somit erkrankt etwa jede siebte weiße Frau in den USA im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [5]. Das Lebenszeitrisko für schwarze Frauen in den USA wird mit 10,1% deutlich niedriger geschätzt. Dieser Inzidenzunterschied steht im Einklang mit einigen Risikofaktoren, auf die im Folgenden noch einzugehen sein wird [97].

Derart hohe Raten wie in den USA werden in Europa nicht beobachtet. Nach Schätzungen der IARC betrug die altersstandardisierte Inzidenzrate im Jahr 1996 in den EU-Ländern 68,6 Fälle je 100.000 Frauen (WSR) [24]. Im europäischen Vergleich liegen die Niederlande dabei mit einer Inzidenzrate von 89,1 Fällen je 100.000 Frauen (WSR) jährlich an der Spitze, gefolgt von Dänemark und Frankreich. Deutschland befindet sich mit geschätzten 70,06 Neuerkrankungen je 100.000 Frauen (WSR) jährlich im europäischen Mittelfeld und liegt nur geringfügig über dem EU-Durchschnitt. Die niedrigsten Inzidenzraten werden in Portugal, Spanien und Griechenland dokumentiert [12, 119].

Tendenziell ist die Erkrankung noch immer im Aufwind. In den Industriestaaten hat in den letzten 20 Jahren die Inzidenz der Neuerkrankungen an Brustkrebs kontinuierlich schätzungsweise um 1-2% jährlich zugenommen [11, 12, 119]. So hat sich zum Beispiel in den Niederlanden die Neuerkrankungsrate in den letzten 30 Jahren in etwa verdoppelt [88].

In etwas geringerem Ausmaß ist auch die Brustkrebsmortalität seit Ende der 60er Jahre bis Anfang der 90er kontinuierlich um etwa 1% jährlich gestiegen und betrug

in Deutschland 1995 etwa 20 Todesfälle je 100.000 Frauen (WSR) [24]. Seitdem ist eine Stabilisierung mit beginnendem Rückgang zu verzeichnen, wobei die Zahlen für die Jahre 1997 bis 1999, beeinflusst durch den Wechsel der ICD (International Classification of Diseases) von der 9. zur 10. Revision, hinsichtlich der Todesfälle an Brustkrebs noch zu unsicher sind, um im Sinne einer Trendwende interpretiert werden zu können [12, 119].

Die Gründe für die noch bis Mitte der 90er Jahre steigende Inzidenz- und Mortalitätsrate des Brustkrebs der Frau sind letztlich nicht vollständig geklärt. Zu den diskutierten Faktoren gehören unter anderem umwelt- und zivilisationsbedingte Einflüsse, veränderte Lebensgewohnheiten, verlängerte Menstruationsphase durch frühere Menarche und spätere Menopause sowie eine verlängerte Lebensspanne allgemein. Ebenso haben neue und weiterentwickelte diagnostische Verfahren mit einer ständig verbesserten Empfindlichkeit dazu beigetragen, vor allem kleine Formen des Mammakarzinoms früher zu erkennen.

1.2 Die Entwicklung der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms

Im Laufe der Geschichte unterlagen das Verständnis und die Therapie des Brustkrebs einem ständigen Wandel. Schon im 18. Jahrhundert beschrieben Le Dran (1757) und Morgagni (1769) einen rein chirurgischen Eingriff unter der Annahme eines ausschließlich lokalen Prozesses, der, rechtzeitig erkannt, geheilt werden könnte [42]. Ende des 19. Jahrhunderts dann wurde die "Radikale Mastektomie nach Rotter-Halsted" eingeführt, die durch komplette Entfernung der Mamma, des Musculus pectoralis major sowie regionaler Lymphknoten eine systemische Progression der Erkrankung zu verhindern suchte [61, 125]. Halsted nahm an, dass sich die Krebszellen weniger über das Blut als vielmehr kontinuierlich über die Lymphwege infiltrierend und metastasierend ausbreiteten. Die Lymphknoten wurden als natürliche Barriere gegen die disseminierte Ausbreitung verstanden, und so erhoffte man sich durch ein radikales Vorgehen eine verbesserte Prognose für die Patientinnen.

In den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts kamen erstmals Zweifel an diesem Behandlungskonzept auf, als unter stagnierenden Behandlungsergebnissen die Operation noch ausgeweitet wurde. Doch abgesehen von einer Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. Bewegungseinschränkung und Armödem) konnten weder ein verlängertes rezidivfreies Intervall noch eine verbesserte Überlebenszeit der Patientinnen nachgewiesen werden. So wandte man sich einem Operationsverfahren zu, das Patey in den 30er Jahren entwickelt hatte, der so genannten – und auch heute noch in gewissen Fällen nötigen – "modifizierten radikalen Mastektomie", die unter Schonung des großen Brustmuskels eine Generalisierung der Erkrankung verhindern sollte [93].

Schon früh hatte es Ansätze für schonende, organerhaltende Verfahren gegeben. So veröffentlichte Hirsch 1927 in Berlin seine Studie „Radiumchirurgie des Brustkrebs“, in der er erstmalig eine brusterhaltende Operation in Kombination mit anschließender Strahlenbehandlung beschrieb [69]. Jedoch erst ab den 70er

Jahren konnte in mehreren randomisierten Studien die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Chirurgie mit obligater Radiotherapie der Restbrust gegenüber der Mastektomie nachgewiesen werden [44, 107, 124, 126, 131]. Exemplarisch sollen zwei besonders beachtete Studien hervorgehoben werden.

In der "Italienischen Studie" (Mailand, 1985) konnten VERONESI et al. nachweisen, dass für Patientinnen mit einem Mammakarzinom des klinischen Stadiums T1, N0 durch Quadrantenresektion mit Ausräumung der Axilla und anschließender Radiotherapie des verbliebenen Brustdrüsengewebes mit 50 Gy sowie zusätzlichen 10 Gy auf die Umgebung des Operationsgebiets (Boosterung) gleiche Ergebnisse hinsichtlich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens erzielt werden konnten wie mit der radikalen Mastektomie [126].

In der multizentrisch angelegten NSABP-Studie B-06 (National Surgical Adjuvant Breast Project – Protocol B-06, USA, 1985) durch FISHER et al. wurden bei Patientinnen mit Mammakarzinom der klinischen Stadien I und II bis zu einem Tumordurchmesser von 4 cm drei Therapiemodalitäten unterschieden: totale Mastektomie, Segmentresektion der Mamma allein und Segmentresektion mit anschließender Bestrahlung des verbliebenen Brustdrüsengewebes. Bei allen Frauen wurde eine Axilladissektion vorgenommen. Nach 5-jährigem, und auch längerjährigem, Beobachtungszeitraum konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsformen hinsichtlich fernmetastasenfreien Überlebens und Gesamtüberlebens festgestellt werden. Durch die zusätzlich gegebene Bestrahlung konnte allerdings eine 20% niedrigere Lokalrezidivrate im Vergleich zum allein brusterhaltenden Vorgehen beobachtet werden [44].

Die wesentlichen kosmetischen und psychologischen Vorteile des brusterhaltenden Vorgehens, begünstigt durch im Verlauf der letzten Jahrzehnte weiter verbesserte Diagnoseverfahren und dadurch bedingten wachsenden Anteil kleiner Karzinome sowie durch die Entwicklung potenter Zytostatika und hormoneller Therapieformen, haben zu einer raschen Akzeptanz dieser Methode geführt. Heute werden dementsprechend über 60% der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom brusterhaltend therapiert [11].

Die aktuell in Deutschland gültigen so genannten S3-Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) verlangen für ein brusterhaltendes Vorgehen, dass der Tumor komplett exstirpiert wird und die Resektionsränder bei der histopathologischen Untersuchung tumorfrei (R0) sind [104, 114]. Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand sollte mehr als 1 mm für die invasive und die intraduktale Tumorkomponente betragen [87, 113]. Von einer brusterhaltenden Therapie sollte Abstand genommen werden bei Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms, bei inflammatorischen Mammakarzinomen sowie bei einem sehr ungünstigen Tumor-Brust-Größenverhältnis. Wenn trotz Nachresektion die Resektion in sano nicht erreicht werden kann oder wenn eine Nachbestrahlung technisch nicht möglich ist oder von der Patientin nicht gewünscht wird, ist ebenfalls die Mastektomie indiziert [114].

Inzwischen hat sich außerdem die Erkenntnis durchgesetzt, dass beim Mammakarzinom als systemische Erkrankung schon frühzeitig Mikrometastasen sowohl hämatogen als auch lymphogen in die Peripherie streuen. Insofern scheint das Ausmaß der lokalen Therapie die Generalisierung und damit auch das Überleben nur teilweise zu beeinflussen [23, 73, 91].

Die Polychemotherapie als adjuvante Therapieoption wurde vor über 25 Jahren von BONNADONNA eingeführt. Nach über 20-jähriger Beobachtungszeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der mit CMF behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens [19, 20]. Die Early Breast Cancer Trialists Group konnte diese Ergebnisse bestätigen. Eine Metaanalyse mit 75000 an Mammakarzinom erkrankten Frauen zeigte eine Senkung der Rezidivquote um 26% und der Mortalität um 16% durch die postoperative adjuvante Chemotherapie [1]. Patientinnen unter 50 Jahren mit befallenen axillären Lymphknoten haben besonders von dieser Therapie profitiert. Eine weitere Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists Group zur adjuvanten Polychemotherapie wurde im Jahre 1998 veröffentlicht. Auch hier zeigten sich signifikante Vorteile für rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben bei nodalpositiven und auch nodalnegativen Patientinnen sowie in den Altersgruppen bis 50 Jahre und 50-69 Jahre [3].

Für die adjuvante systemische Hormontherapie mit Antiöstrogenen als weitere Therapieoption konnten ebenfalls verminderte Rezidiv- und Mortalitätsraten nachgewiesen werden. Besonders gute Erfolge wurden hier bei postmenopausalen hormonrezeptorpositiven Patientinnen erzielt und bei Einnahme des Antihormonpräparates über 5 Jahre [1, 4, 97].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Therapieplanung für die an Brustkrebs erkrankten Frauen heute eine Vielzahl an Optionen umfasst, die in Abhängigkeit des Risikoprofils der Patientinnen individuell angepasst werden müssen, um ein bestmögliches Behandlungsergebnis zu erzielen.

1.3 Allgemeine Prognosefaktoren des Mammakarzinoms

Um Aussagen über die Malignität eines Tumors und den prospektiven Krankheitsverlauf zu treffen, werden Prognosefaktoren herangezogen. Für das Mammakarzinom sind einige Prognosefaktoren, wie beispielsweise der axilläre Lymphknotenstatus, schon lange bekannt und bestimmen maßgeblich die Therapieentscheidung. In den letzten Jahren sind zunehmend neue Faktoren formuliert worden, die allerdings bisher nur bedingt Einzug in die klinische Routine gefunden haben. Hierzu zählen:

- Überexpression des HER-2/Neu-Proteins und des EGF-Rezeptors
- Erhöhung der S-Phase-Fraktion (SPF)
- p53-Mutation
- Heat-Shock-Protein BSP27
- Östrogenreguliertes Protein pS2
- Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark

Weiterhin zu nennen sind noch der Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA) und der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI 1), deren Bedeutung bei der Therapieplanung nodalnegativer Patientinnen derzeit geprüft wird [97].

Die größte klinische Relevanz aller Prognosefaktoren hat zurzeit immer noch der axilläre Lymphknotenstatus mit der Frage nach der Anzahl befallener Lymphknoten. Kein anderer einzelner Faktor hat mehr Einfluss auf das Auftreten von Fernmetastasen und das Gesamtüberleben. Etwa die Hälfte aller Patientinnen zeigt keinen Befall der Lymphknoten und trotzdem entwickeln von diesen noch rund 30% Fernmetastasen. Diese Tatsache veranlasste die Suche nach Prognosefaktoren zur Identifizierung nodalnegativer Hochrisikopatientinnen. Ein erhöhtes Risiko besteht demnach bei Tumoren mit Lymphangiosis carcinomatosa, hohem Grading, Tumoren größer 3cm, aneuploidem Tumor, hoher S-Phase-Fraktion, hohem Kathepsin-D-Spiegel und fehlendem Steroidrezeptor [27, 29].

Auch die Tumorgroße hat Einfluss auf die Häufigkeit von Fernmetastasen, axillärem Lymphknotenbefall, Überlebenswahrscheinlichkeit und auch bedingt auf die Entstehung lokoregionärer Rezidive. Es besteht eine Korrelation zwischen Tumorgroße und Befall der Axilla. Die Überlebensrate sinkt jedoch mit zunehmender Tumorgroße unabhängig vom Lymphknotenstatus [55].

Viele Studien haben sich mit der Beziehung von Alter und Überleben/Rezidivhäufigkeit beschäftigt. Es konnte gezeigt werden, dass Rückfälle in Form von lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen umso wahrscheinlicher wurden, je jünger die Patientinnen waren [35, 50, 90, 134].

Des Weiteren wird der Krankheitsverlauf vom Differenzierungsgrad (Grading) des Tumors bestimmt, da diesbezüglich ein enger Zusammenhang mit der Rezidivhäufigkeit und Mortalität besteht. Beispielsweise zeigen nodalpositive G3-Karzinome gegenüber einem nodalnegativen G1-Karzinom eine etwa 9-fach höhere Mortalität [33, 71].

Eine adjuvante endokrine Therapie, die mit einem verbesserten Gesamtüberleben einhergeht, wird durch den Nachweis positiver Hormonrezeptoren ermöglicht. Besonders bei postmenopausalen Patientinnen werden hormonrezeptor-positive Tumore gefunden. Bei östrogenrezeptor-positiven Karzinomen sprechen bis zu 60% der Frauen positiv auf eine antiöstrogene Therapie an. Wird zusätzlich noch der Gestagenrezeptor nachgewiesen, sind es sogar 70%. G1-Karzinome sind zu 80-90% hormonrezeptor-positiv, papilläre Karzinome in fast 100% der Fälle. Invasiv duktales Karzinome weisen noch in 55-65% der Fälle und medulläre Karzinome in nur 5-25% der Fälle einen positiven Hormonrezeptorstatus auf [102].

1.4 Histopathologische Prognosefaktoren des lokoregionären Rezidivs

Für das Auftreten lokoregionärer Rezidive, besonders nach brusterhaltender Therapie, werden bestimmten pathohistologischen Prognosefaktoren Bedeutung beigemessen. Hierzu gehören:

- Intraduktale Tumorkomponente (EIC)
- Tumorfremie Resektionsränder
- Lymphangiosis carcinomatosa
- Tumornekrosen
- Multifokales bzw. multizentrisches Wachstum
- Histopathologisches Grading [7, 111]

Man unterscheidet lokale Rezidive, welche die ipsilaterale Thoraxwand bzw. die Restbrust, das Operationsgebiet und die Narbe betreffen, von regionalen Rezidiven, die ipsilateral axillär, parasternal, supra- und infraklavikulär gefunden werden. In der Regel werden beide Gruppen gemeinsam als lokoregionäre Rezidive bezeichnet. Das supraklavikuläre Rezidiv ist laut TNM-Atlas als Fernmetastase klassifiziert, wird jedoch klinisch als lokoregionäres Rezidiv behandelt [2, 10].

Meist entstehen lokoregionäre Rezidive durch inkomplette Tumorsektion oder durch Lymphangiosis carcinomatosa und treten in 60-70% der Fälle in den ersten beiden postoperativen Jahren auf. Prinzipiell handelt es sich um ein prognostisch ungünstiges Zeichen. Rezidive weisen in der Regel auf einen erhöhten Malignitätsgrad des Primärtumors und imponieren nur in etwa 50% der Fälle als lokale Tumormanifestation. Treten sie nach brusterhaltender Therapie auf, sind 85% der Lokalrezidive im selben Quadranten wie der Primärtumor lokalisiert. Dies unterstützt die These, dass es sich um Residuen des Primärtumors handelt.

Auch die Tumorphistologie hat Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit. Bei invasiv lobulären Karzinomen besteht z.B. häufiger ein multifokales Wachstum als bei invasiv duktalem Karzinomen. Dies ist eine Erklärung für die vermehrt bei diesem Tumortyp auftretenden lokoregionären Rezidive [2, 10, 82, 89, 101].

Intraduktale Anteile bei invasiv duktalem Karzinom werden in etwa zwei Drittel aller Fälle beobachtet. Sie sind meistens in der Peripherie lokalisiert und für die Entstehung von lokoregionären Rezidiven von großer Bedeutung. Je nach Tumor kann die intraduktale Komponente kleine Bereiche der Gesamtfläche betreffen oder sehr groß, so dass der invasive Anteil weniger als 20% betragen kann. Bei diesen Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente handelt es sich meist um primär intraduktale Tumore, die an einzelnen Stellen in ein invasives Karzinom übergehen. Vom Vorhandensein einer extensiven intraduktalen Komponente wird dann gesprochen, wenn der intraduktale Anteil eines Tumors mehr als 25% der Gesamtfläche beträgt. Teilweise wird hiervon noch die prädominierende intraduktale Tumorkomponente unterschieden. Diese Form ist durch ein mehr als 80%-iges intraduktales Wachstum definiert [10, 11, 62]. Ausläufer dieser intraduktalen Tumorkomponente werden oft bis weit in die Peripherie gefunden. Einige Studien zeigten, dass bei Patientinnen mit extensiver intraduktaler Komponente in über 70% der Fälle noch Tumorreste in der Restbrust vorhanden waren und die Rezidivrate signifikant erhöht war. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien über kein erhöhtes Rezidivrisiko berichtet, besonders wenn Ränder und Nachresektate tumorfrei waren [31, 62, 70, 111-113].

Finden sich Tumorreste bis dicht an die Resektionsränder, ist nicht auszuschließen, dass möglicherweise Tumorzellen in der Restbrust verblieben sind und diese zum Wiederauftreten des Mammakarzinoms führen können. Viele Studien haben bei diesen Patientinnen höhere Rezidivraten nachgewiesen, einige andere aber nicht [10, 65, 110].

Der Einbruch von Tumorzellen in Lymphgefäße ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, lokoregionäre Rezidive zu entwickeln, und ist mit einem gehäuften Auftreten von Fernmetastasen assoziiert. Das Vorkommen der Lymphangiosis carcinomatosa wird unterschiedlich häufig beobachtet. Je nach Studie findet sich eine Frequenz zwischen 7% und 33%. Ebenso variieren Angaben zur Rezidivhäufigkeit stark [11, 32, 110].

Multizentrisches Wachstum kommt durchschnittlich bei 20-30% aller Mammatumoren vor. Gehäuft tritt es bei lobulären Karzinomen, in-situ-Karzinomen und Tumoren größer als 2 cm beobachtet [10, 11, 110].

1.5 Fragestellung

Die epidemiologischen Ausmaße der Brustkrebserkrankung der Frau in den Industrienationen im Allgemeinen sowie in Deutschland im Speziellen wurden eingangs dargelegt. Auf der einen Seite haben sich zwar auch die Therapie und Diagnostik des Mammakarzinoms in den letzten Jahren weiterentwickelt; im Einzelfall stehen dem Arzt heute so eine Vielzahl an Therapieoptionen zur Verfügung, die eine patientengerechte und individuelle Behandlung ermöglichen. Auf der anderen Seite fehlt in Deutschland ein zentral geführtes Krebsregister mit verlässlichen Daten, um Behandlungsergebnisse und Therapiestrategien auf ihre Effektivität hin bundesweit und international vergleichen zu können.

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse soll die aktuellen Behandlungsergebnisse von 417 am Kreiskrankenhaus/Brustkrebszentrum Gummersbach zwischen 1993 und 2004 brusterhaltend therapierten Mammakarzinompatientinnen ermitteln und im nationalen sowie internationalen Vergleich einordnen. Damit soll dem hier behandelnden Arzt eine individuelle Prognoseeinschätzung für seine Patientinnen ermöglicht werden und im Sinne einer Qualitätssicherung die Behandlungserfolge gesichert werden.

Der Ergebnisteil soll die Auswertung zum Patientenkollektiv, zur Überlebenswahrscheinlichkeit sowie zur Häufigkeit von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen enthalten.

Im Fokus der Diskussion stehen ferner die Häufigkeit und die Prognosefaktoren (Tumorgröße, Stadium, Lymphknotenbefall, Hormonrezeptorstatus, Grading, Alter u. a.) des rezidivfreien Überlebens nach brusterhaltender Therapie mit einem Schwerpunkt auf der Analyse des östrogenregulierten pS2-Proteins, welches bisher in seiner Funktion noch wenig erforscht und in seiner Aussagekraft umstritten ist.

2 Patientinnen und Methodik

2.1 Auswahl des Patientinnenkollektivs

Grundlage dieser Arbeit sind die Daten von 417 Patientinnen, die im Zeitraum von Januar 1993 bis Juli 2004 in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Kreiskrankenhaus Gummersbach, Akademisches Lehrkrankenhaus, unter der Leitung von Prof. Dr. med. Franz Klink, wegen eines histologisch gesicherten invasiven Mammakarzinoms behandelt wurden und sich einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Bestrahlung unterzogen. Bei allen Patientinnen handelte es sich um die Erstdiagnose eines Mammakarzinoms.

Alle chirurgischen Interventionen wurden von leitenden Ärzten durchgeführt (1 Chefarzt, 3 Oberärzte), das brusterhaltende Vorgehen beinhaltete Operationstechniken wie Tumorsektion, Lumpektomie, Segmentresektion sowie Quadrantenresektion. In allen Fällen wurde ebenfalls eine Dissektion der axillären Lymphknoten durchgeführt. Die anschließende postoperative Radiotherapie sowie Chemotherapie wurden ebenfalls im Kreiskrankenhaus Gummersbach durchgeführt. Nach Abheilen der Operationswunde, ca. 2-4 Wochen postoperativ, erfolgte die Radiatio über einen Zeitraum von 5-6 Wochen in fraktionierten Dosen bis zu einer Gesamtdosis von 50-56 Gy. Darüber hinaus wurden das ehemalige Tumorbett und die Narbenregion zusätzlich mit einem Boost von 10 Gy, ebenfalls fraktioniert in Dosen von 2 Gy pro Tag, aufgesättigt.

Die postoperative adjuvante medikamentöse Behandlung erfolgte bis Dezember 2000 durch eine Polychemotherapie nach dem CMF-Schema (nach LEVINE: Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluorouracil) oder in Form einer Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen und/oder einer Kombination mit GnRH-Analoga, entsprechend dem Menopausenstatus. Ab Januar 2001 wurde das CMF-Schema zunehmend durch eine 6-malige FEC-Therapie (5-Fluorouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid) ersetzt.

Präoperativ wurde keine primär systemische Chemotherapie durchgeführt.

Die histologische Aufarbeitung und Beurteilung des Exzidates erfolgte im Institut für Pathologie des Kreiskrankenhauses Gummersbach unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Stiens.

Die Bestimmung der Östrogenrezeptoren, der Progesteronrezeptoren, des pS2 als östrogenreguliertes Protein und des Her-2/neu (erbB-2) in den Gewebeproben erfolgte in den Laboratorien der Dianon Systems Inc., USA.

2.2 Einschlusskriterien

Die retrospektive Datenanalyse umfasst Patientinnen, die folgende Einschlusskriterien aufweisen mussten:

- histologisch gesichertes invasives Mammakarzinom der Frau
- Erstdiagnose und Operation im Zeitraum von Januar 1993 bis Juli 2004
- bei Erstdiagnose kein Nachweis von Fernmetastasen (M0)
- brusterhaltende Operation mit Axilladisektion (gemäß den S3-Richtlinien für brusterhaltendes Vorgehen der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) [114])

2.3 Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte durch Einsicht der Operationsbücher und Akten im Archiv des Kreiskrankenhauses Gummersbach sowie durch Auswertung der onkologischen Datenbank der gynäkologischen Abteilung.

Die meisten der behandelten Patientinnen befanden sich in der klinikinternen Nachsorge oder wurden zumindest einmal jährlich vorgestellt. Durch das EDV-System der Klinik war eine gezielte Überwachung gewährleistet.

Wenn die Nachsorge nicht im Krankenhaus durchgeführt war, wurden die erforderlichen Daten durch mündliche oder schriftliche Befragung der behandelnden Hausärzte oder Gynäkologen erhoben. Für zwei Patientinnen ließ sich kein Follow-up eruieren, sie wurden aus dem Datensatz ausgeschlossen.

Folgende Daten und klinische Parameter der Patientinnen wurden erhoben und statistisch ausgewertet:

- Geburtsdatum
- Operationsdatum
- Alter zum Operationsdatum
- Beobachtungszeitraum
- Menopausenstatus zum Operationsdatum
- Tumorgröße (T-Stadium)
- Lymphknotenstatus (N-Stadium)
 - o Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Grading
- Östrogenrezeptorstatus
- Gestagenrezeptorstatus
- pS2-Rezeptorstatus
- erbB-2 (Her-2/neu)-Status
- Tod (ja/nein)
 - o Todesdatum
 - o postoperativer Überlebenszeitraum
- Lokalrezidiv (ja/nein)
 - o Diagnosedatum
 - o postoperative rezidivfreie Überlebenszeit
- Fernmetastasen (ja/nein)
 - o Diagnosedatum
 - o postoperativ metastasenfremie Überlebenszeit
- Zweitkarzinom (ja/nein)
 - o Diagnosedatum
 - o postoperativ zweitkarzinomfreie Überlebenszeit

2.4 Statistische Methoden

Die Krankengeschichten wurden hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenszeit und der tumorbezogenen Gesamtüberlebenszeit retrospektiv ausgewertet. Als rezidivfreie Überlebenszeit wurde die Zeit vom primären chirurgischen Eingriff bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen. Zweitkarzinome, die mit dem primären Mammakarzinom nicht in Zusammenhang standen, wurden bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Im Weiteren wurden Variablen definiert und ihr Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit und tumorbezogene Gesamtüberlebenszeit hin untersucht. Die Überprüfung der statistischen Signifikanz erfolgte mit dem Log-Rank Test und dem Exakt-Test nach Fisher [13, 14, 94, 95].

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde mit 5% angenommen.

Die Ermittlung der Gesamtüberlebensrate sowie der rezidivfreien Überlebensrate erfolgte nach der Methode von Kaplan und Meier [74, 135].

Die EDV-technische Datenerfassung und Auswertung erfolgten mit der Tabellenkalkulation Microsoft Excel 2002 sowie dem Statistikprogramm SPSS in der Version 11.0.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Tumorcharakteristika

3.1.1 Altersverteilung der Patientinnen

Das Alter der Patientinnen wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms erhoben. Der Altersdurchschnitt betrug dabei 56,9 Jahre, wobei die jüngste Patientin 22 Jahre und die älteste Patientin 85 Jahre alt waren. Der Median beläuft sich auf 58 Jahre, die Standardabweichung liegt bei $s=11,7$ Jahre. Im Gesamtkollektiv der 417 Patientinnen wurde in der Altersgruppe von 56 bis 60 Jahren die Erstdiagnose Brustkrebs am häufigsten gestellt. Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Verteilung der einzelnen Altersklassen, es wurde eine Einteilung in 5-Jahresschritten gewählt.

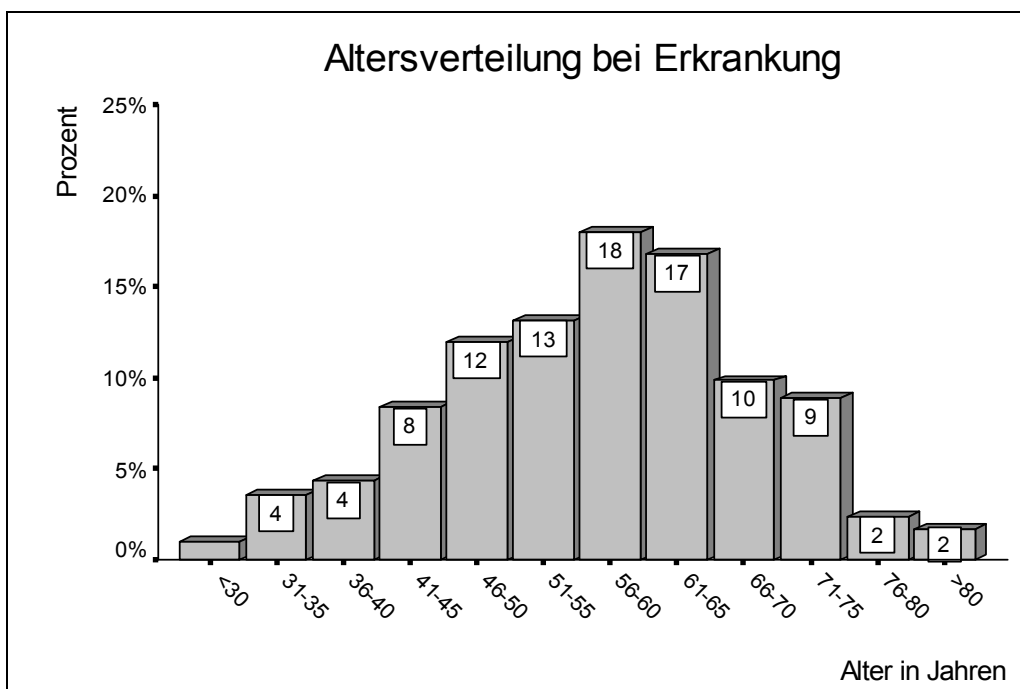


Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen (n=417), die im Zeitraum von 1993 bis 2004 an einem Mammakarzinom operiert wurden.

3.1.2 Menopausenstatus der Patientinnen

Die Patientinnen werden zwei Altersbereichen zugeordnet, dem prämenopausalen und dem postmenopausalen Alter. In Anlehnung an die Arbeiten von HILL und MCKINLAY wird als medianes Alter der Menopause das 50. Lebensjahr definiert [67, 85]. Abbildung 2 zeigt die Verteilung im Patientenkollektiv. Demnach waren 122 Patientinnen (29,3) des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose prämenopausal, während 295 Patientinnen (70,7%) der Peri- bzw. Postmenopause zuzuordnen waren.

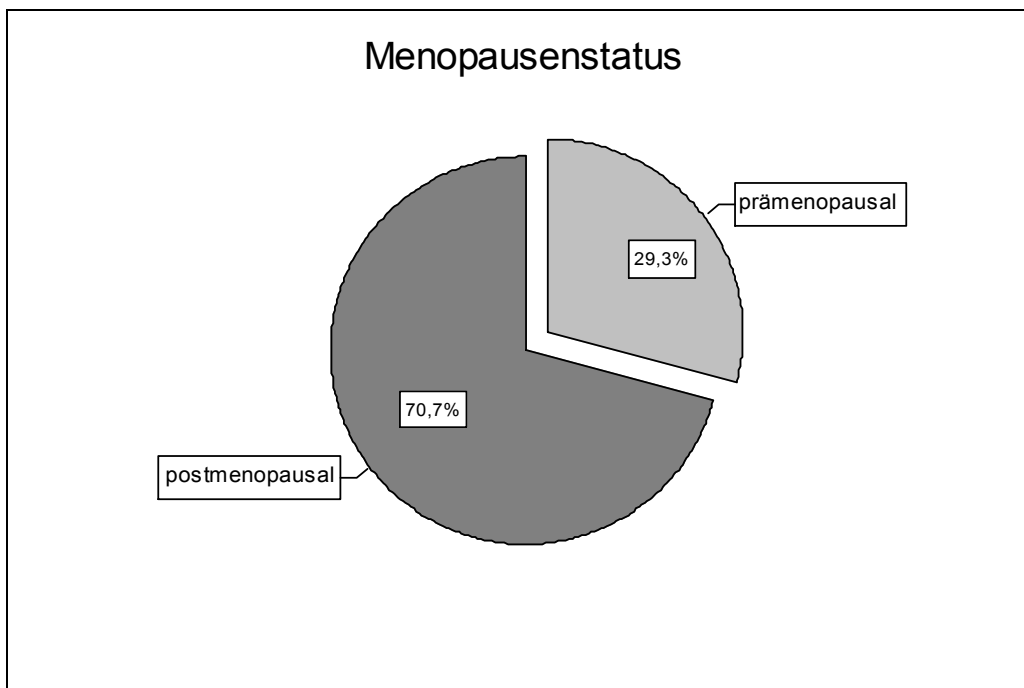


Abbildung 2: Menopausenstatus der Patientinnen (n=417) zum Zeitpunkt der Operation

3.1.3 Tumorklassifikation

Die pTNM-Klassifikation ergab sich postoperativ anhand des pathologisch-anatomischen bzw. histopathologischen Befundes. Die Einteilung erfolgte gemäß den von der UICC erarbeiteten Richtlinien [58, 118].

Patientinnen, die schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen, wurden aus der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen; es lag also bei allen Frauen unserer Untersuchung der Status M0 vor. Bezüglich des Lymphknotenstatus wurde überwiegend das pN-Stadium pN0 vorgefunden, welches für 307 Patientinnen (73,6%) zutraf. Das pN-Stadium pN1 lag bei 84 der Frauen (20,2%) vor, pN2 bei 26 (6,2%). Eine Differenzierung in pN1a bis pN1biiii wurde zusätzlich vorgenommen.

Bezüglich der Tumorgröße überwog das pT-Stadium pT1 bei 256 Patientinnen (61,4%). Das pT-Stadium pT2 lag bei 153 der Frauen (36,7%) vor, pT3 bei 3 (0,7%) und pT4 bei 5 (1,2%).

Eine Übersicht der pTNM-Verteilung im Patientenkollektiv gibt Tabelle 1.

| | | | pN | | | | | pN2 | Gesamt | |
|--------|------|---|-------|------|-------|--------|---------|------|--------|--------|
| | | | pN0 | pN1a | pN1bi | pN1bii | pN1biii | | | |
| pT | pT1a | n | 16 | 1 | 4 | | 3 | 1 | 25 | |
| | | % | 3,8% | ,2% | 1,0% | | ,7% | ,2% | 6,0% | |
| | pT1b | n | 43 | 2 | 1 | | | 2 | 4 | 52 |
| | | % | 10,3% | ,5% | ,2% | | | ,5% | 1,0% | 12,5% |
| | pT1c | n | 134 | 5 | 18 | 5 | 5 | | 12 | 179 |
| | | % | 32,1% | 1,2% | 4,3% | 1,2% | 1,2% | | 2,9% | 42,9% |
| | pT2 | n | 108 | 4 | 13 | 8 | 10 | 1 | 9 | 153 |
| | | % | 25,9% | 1,0% | 3,1% | 1,9% | 2,4% | ,2% | 2,2% | 36,7% |
| | pT3 | n | 3 | | | | | | | 3 |
| | | % | ,7% | | | | | | | ,7% |
| | pT4 | n | 3 | | | | 1 | 1 | | 5 |
| | | % | ,7% | | | | ,2% | ,2% | | 1,2% |
| Gesamt | | n | 307 | 12 | 36 | 13 | 19 | 4 | 26 | 417 |
| | | % | 73,6% | 2,9% | 8,6% | 3,1% | 4,6% | 1,0% | 6,2% | 100,0% |

Tabelle 1: pTNM-Verteilung unter den Patientinnen (n=417) anhand des histopathologischen Befundes der Exzidate

In den Fällen, in denen ein pT4-Tumor brusterhaltend therapiert wurde (n=5), geschah dies auf ausdrücklichen Wunsch der Patientinnen und nur dann, wenn es medizinisch vertretbar war. In 3 Fällen lag eine Hautbeteiligung vor, in 2 Fällen eine Muskelbeteiligung.

3.1.4 Tumorgrading

Die Häufigkeit der Differenzierungsgrade (Grading) nach Bloom und Richardson verteilt sich wie folgt:

Im untersuchten Kollektiv fanden sich mäßig differenzierte Karzinome (G2) am häufigsten. Sie wurden bei 238 Patientinnen (57,1%) beobachtet. Als Nächstes folgten die entdifferenzierten Karzinome (G3), die bei 139 Patientinnen (33,3%) vorlagen, gefolgt von den gut differenzierten Karzinomen (G1), die bei 40 Patientinnen (9,6%) gefunden wurden (Abb.3).

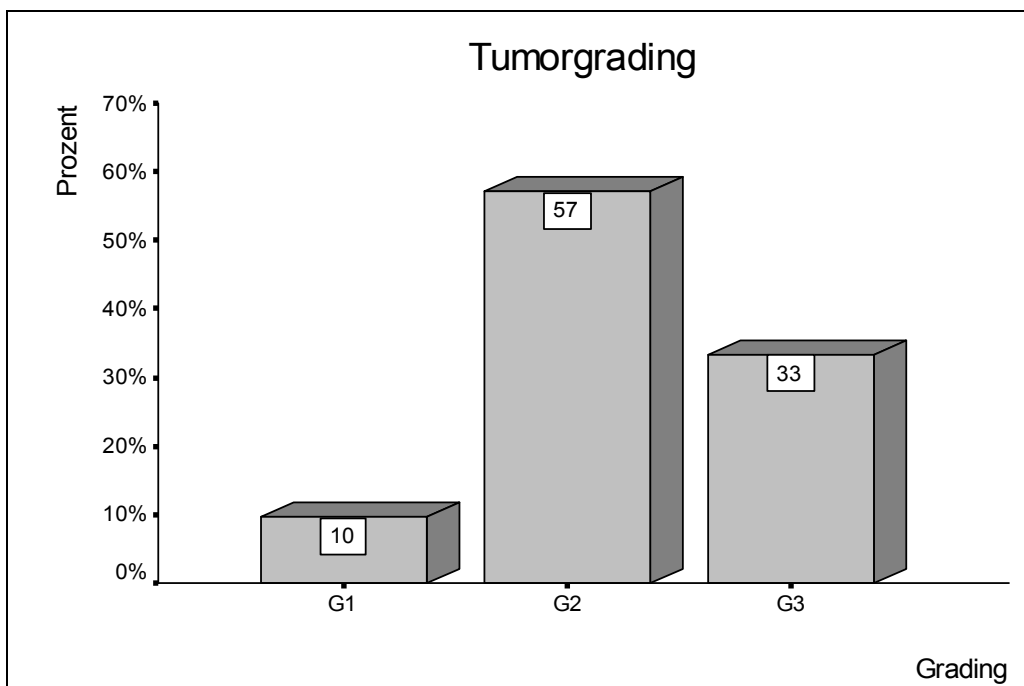


Abbildung 3: Verteilung der Differenzierungsgrade der Exzidate im Patientinnenkollektiv (n=417) anhand des histopathologischen Befundes

3.1.5 Nottingham-Prognose-Index (NPI)

Die wichtigsten Prognoseparameter Tumorgröße, Grading und Lymphknotenstatus wurden zur Ermittlung eines Scores herangezogen. Dieser ist als Nottingham-Prognose-Index (NPI) international anerkannt. Die Indexwerte korrelieren mit der Überlebenszeit. Für das Grading werden folgende Punkte vergeben: G1 = 1 Punkt, G2 = 2 Punkte und G3 = 3 Punkte. Für den Lymphknotenstatus gilt: pN0 = 1 Punkt, 1-3 befallene Lymphknoten = 2 Punkte und für ≥ 4 befallene Lymphknoten = 3 Punkte.

Der NPI berechnet sich nun wie folgt: $NPI = 0,2 \times \text{Tumorgröße in cm} + \text{Grading (1-3 Punkte)} + \text{Lymphknoten-Score (1-3 Punkte)}$.

| NPI | Prognose |
|-----------|-------------|
| < 3,4 | Gut |
| 3,4 – 5,6 | Intermediär |
| > 5,6 | Schlecht |

Tabelle 2: Einteilung der Prognose nach Cooke

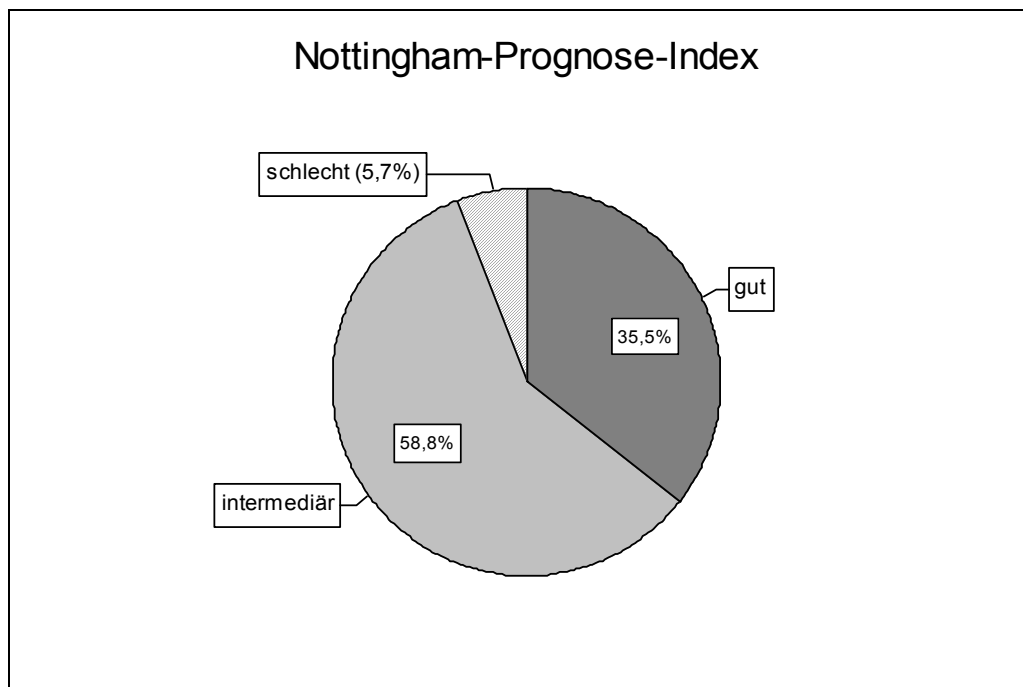


Abbildung 4: Verteilung der Patientinnen (n=417) anhand des Nottingham-Prognose-Index

3.1.6 Hormonrezeptorstatus

3.1.6.1 Östrogenrezeptor

Bei der histologischen Aufarbeitung wurden postoperativ die cytosolischen Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe immunhistochemisch (IHC) bestimmt. Die Auswertung erfolgte semiquantitativ unter Berücksichtigung der Färbintensität und dem Prozentsatz positiver Zellen. Aus diesen beiden Kriterien kann ein immunreaktiver Score nach REMMELE und STEGNER errechnet werden, der hier zur Anwendung kommt [103]. Die IHC-Analyse von Östrogen und Progesteron mit Resultaten von "niedrig/schwach" (1-fach positiv), "mittel/mäßig" (2-fach positiv) oder "hoch/stark" (3-fach positiv) entsprechen im Allgemeinen entweder 15 – 50, 50 – 150 oder > 150 fmol/mg Protein.

Bezüglich des Östrogenrezeptorstatus sind in unserem Patientenkollektiv 79 Patientinnen (18,9%) negativ, 7 Patientinnen schwach positiv (1,7%), 32 Patientinnen mäßig positiv (7,7%) und 299 Patientinnen stark positiv (71,7%).

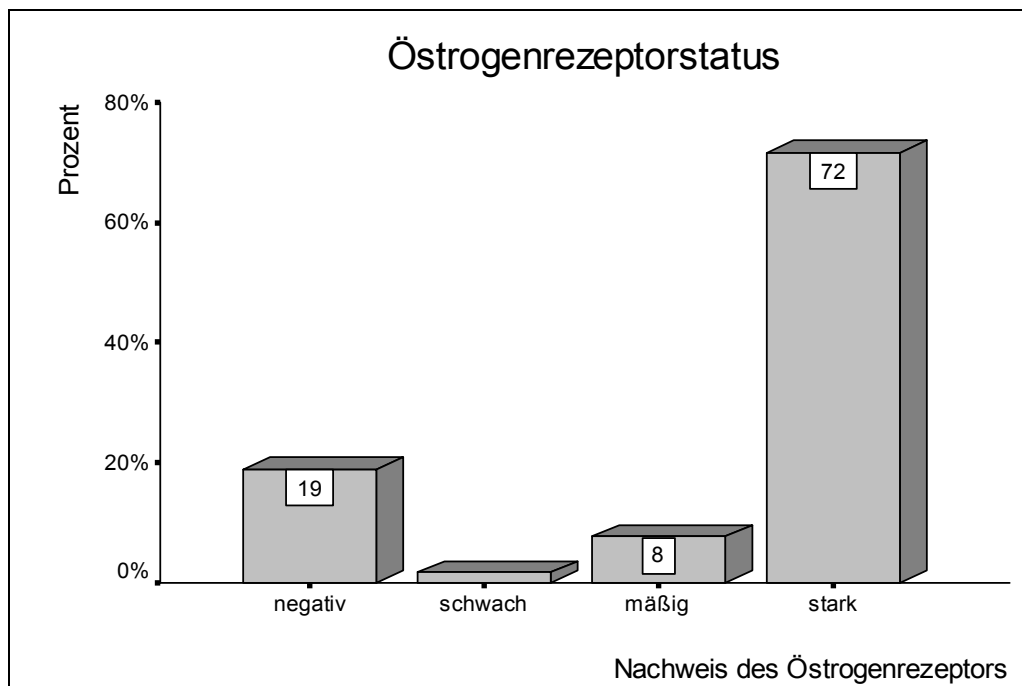


Abbildung 5: Östrogenrezeptornachweis im Tumorexizidat der Patientinnen (n=417)

3.1.6.2 Progesteronrezeptor

Bezüglich des Progesteronrezeptorstatus wurden 108 Patientinnen (25,9%) als negativ eingestuft. Schwach progesteronrezeptorpositiv waren 28 Patientinnen (6,7%), mäßig positiv 50 Patientinnen (12,0%) und stark positiv 231 Patientinnen (55,4%) (Abb.6).

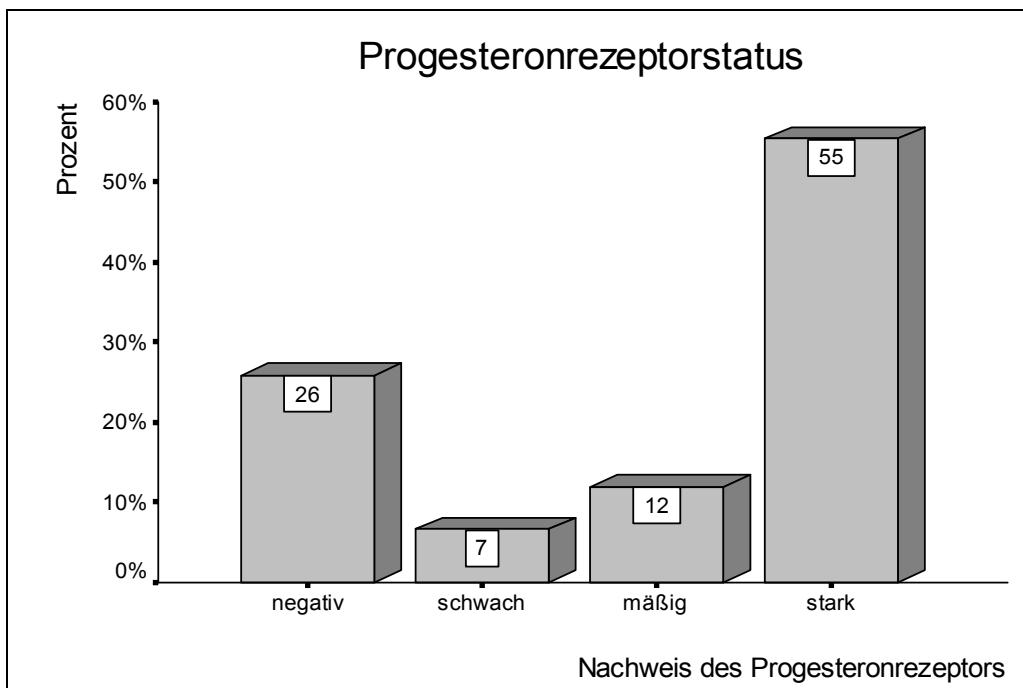


Abbildung 6: Progesteronrezeptorstatus des Patientenkollektivs (n=417)

Die Rezeptorenuntersuchungen zeigten für 72 Patientinnen (17,3%) weder Östrogen- noch Progesteronanteile, der Rest des Kollektivs (n=345 [82,7%]) war zumindest für einen Rezeptortyp positiv. Am häufigsten war ein stark positiver Befund sowohl für Östrogen als auch für Progesteron bei insgesamt 207 Patientinnen (49,6%) zu verzeichnen (Tab.3).

| | | Progesteronrezeptor | | | | Gesamt | |
|-----------------------|---------|---------------------|---------|-------|-------|--------|--------|
| | | negativ | schwach | mäßig | stark | | |
| Östrogen- rezeptor | negativ | n | 72 | | 4 | 3 | 79 |
| | | % | 17,3% | | 1,0% | ,7% | 18,9% |
| | schwach | n | 2 | 3 | | 2 | 7 |
| | | % | ,5% | ,7% | | ,5% | 1,7% |
| | mäßig | n | 1 | 4 | 8 | 19 | 32 |
| | | % | ,2% | 1,0% | 1,9% | 4,6% | 7,7% |
| | stark | n | 33 | 21 | 38 | 207 | 299 |
| | | % | 7,9% | 5,0% | 9,1% | 49,6% | 71,7% |
| Gesamt | | n | 108 | 28 | 50 | 231 | 417 |
| | | % | 25,9% | 6,7% | 12,0% | 55,4% | 100,0% |

Tabelle 3: Hormonrezeptorverteilung im Tumorexizidat der Patientinnen (n=417) zum Zeitpunkt der Operation

3.1.7 Östrogenreguliertes Protein pS2

Das pS2-Gen ist ein aus 60 Aminosäuren (6,45 kDa) bestehendes Protein, dessen Funktion nach wie vor unklar ist. Ähnlich einigen Wachstumsfaktoren weist es ein Signalpeptid und einen hohen Gehalt an Cysteinresten auf [86]. Es wird vermutet, dass der Nachweis signifikanter Mengen an pS2-Protein in der Zelle auf die Anwesenheit von Östrogenrezeptoren schließen lässt [47, 79, 105].

Der Nachweis von pS2-Rezeptorprotein in den vorliegenden Exzidaten wurde an Paraffinmaterial mit der immunhistochemischen (IHC) Methode geführt. Dabei werden farbmarkierte Antikörper gegen das Rezeptorprotein verwendet und entsprechend dem Prozentsatz der angefärbten Zellen mit einem Punktescore von 0 – 3 quantifiziert.

Es zeigte sich, dass in unserem Kollektiv für 117 Patientinnen (28,1%) der Nachweis negativ verlief, während für 66 Patientinnen (15,8%) ein schwacher (1-facher), für 121 Patientinnen (29,0%) ein mäßiger (2-facher) und für 113 Patientinnen (27,1%) ein starker Anteil des Rezeptorproteins im Exzidat nachgewiesen werden konnte. Eine Übersicht gibt Abbildung 7.

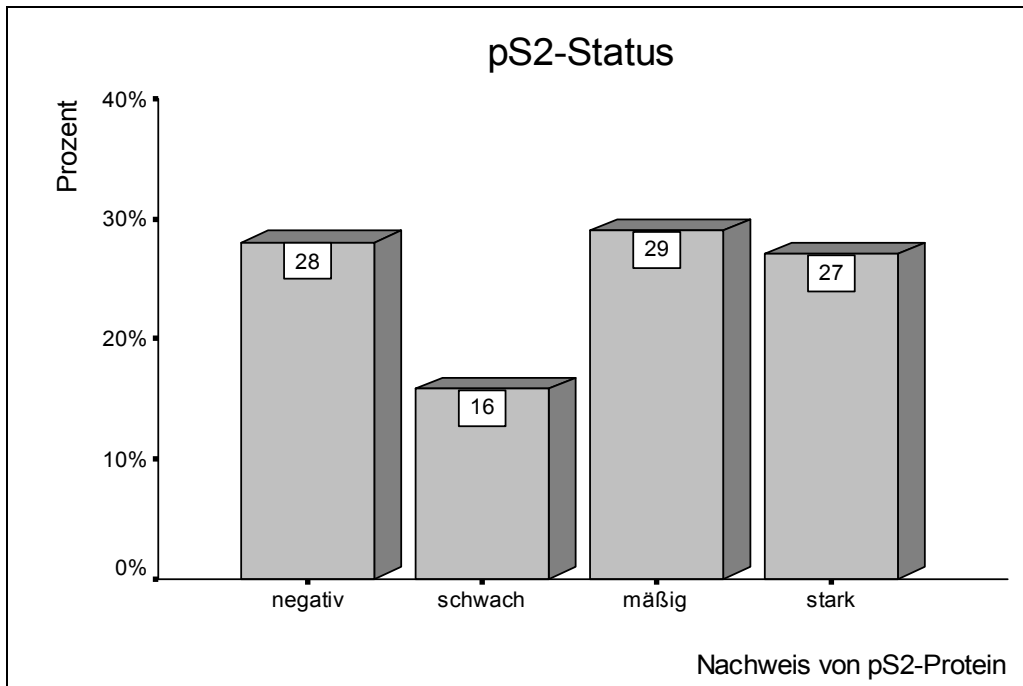


Abbildung 7: pS2-Nachweis im Tumorexizidat der Patientinnen (n=417)

3.1.8 Her-2/neu (erbB-2)

Das so genannte Human Epidermal Growth Factor Receptor, typ2 (Her-2/neu) Onkoprotein ist ein beim Menschen vorkommender wichtiger Mediator für das Zellwachstum, die Differenzierung und die metabolischen Abläufe in einer Zelle. Seine Überexpression ist in unterschiedlicher Quantität auf der Zelloberfläche nachweisbar und erfolgte an den vorliegenden Exzidaten an Paraffinmaterial mit der immunhistochemischen (IHC) Methode. Entsprechend dem Prozentsatz der durch farbmarkierte Antikörper angefärbten Zellen wurde ein Punktscore von 0 – 3 vergeben.

In unserem Patientinnenkollektiv liegt ein Untersuchungsergebnis auf Her-2/neu bei 318 Patientinnen (76,3%) vor. Bei 188 Patientinnen (45,1%) wurde das Onkoprotein nicht nachgewiesen, während für 46 Patientinnen (11,0%) ein schwacher, für 37 Patientinnen (8,9%) ein mäßiger und für 47 Patientinnen (11,3%) ein starker Nachweis im Exzidat erfolgte (Abb. 8).

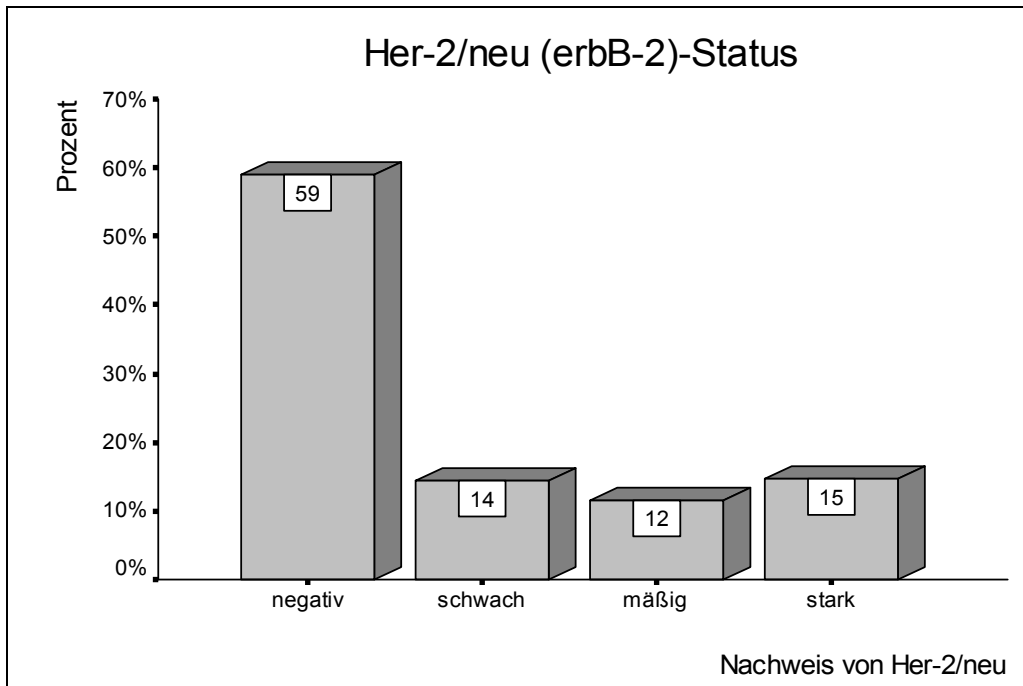


Abbildung 8: Her-2/neu (erbB-2)-Nachweis im Tumorexizidat des Patientinnenkollektivs (n=318)

3.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum im Gesamtkollektiv aller brusterhaltend operierten Patientinnen erstreckte sich von minimal 1 Monat bis maximal 143 Monate. Der Mittelwert beträgt hierbei 56,3 Monate, der Median 54,0 Monate. Die Standardabweichung beläuft sich auf $s=29,7$ Monate.

3.3 Lokalrezidive

Bei 9 Patientinnen des Kollektivs wurde im Beobachtungszeitraum ein Wiederauftreten des Primärtumors in Form eines lokoregionären Rezidivs diagnostiziert. Dabei handelte es sich in 6 Fällen um ein lokales In-Brust-Rezidiv, in 2 Fällen um ein Axilla-Rezidiv und in einem Fall um ein Wiederauftreten des

Primärtumors in der regionären Thoraxwand. Die Zeit bis zum Wiederauftreten betrug im Mittel 34,8 Monate, der Median wurde mit knapp 26,8 Monaten ermittelt. Das kürzeste Intervall nach primärer brusterhaltender Operation betrug 17,5 Monate, das längste Intervall 61,2 Monate. Die Standardabweichung wurde auf $s=15,6$ Monate beziffert (Abb.9).

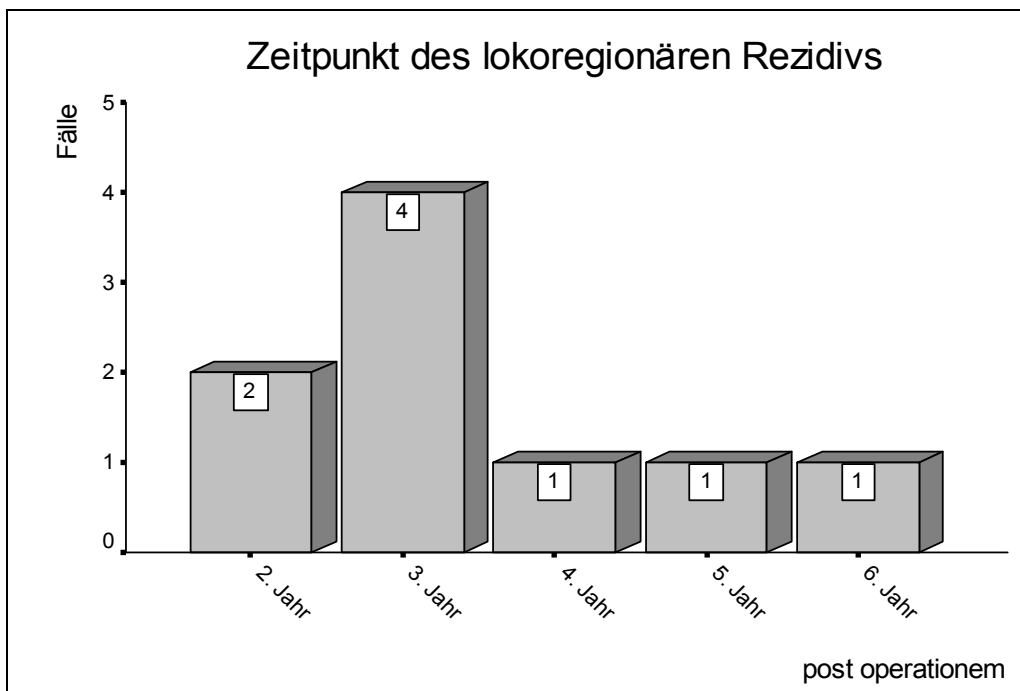


Abbildung 9: Zeitpunkt des Auftretens der lokoregionären Rezidivs (n=9) nach Operation im Patientinnenkollektiv (n=417)

3.4 Metastasierung

Bei 33 Patientinnen des Kollektivs traten nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms im Beobachtungszeitraum Metastasen auf.

Im Mittel trat das Ereignis 36,5 Monate nach der brusterhaltenden Primärtherapie auf, der Median betrug 34,0 Monate. Das kürzeste Zeitintervall wurde mit 6 Monaten, das längste mit 96,5 Monaten beobachtet. Die Standardabweichung bezifferte sich auf $s=23,0$ Monate.

Eine Übersicht über die Lokalisationen der Metastasen gibt Tabelle 3.

| | Anzahl |
|---------------------------------|--------|
| Knochen, nicht näher bezeichnet | 7 |
| Leber | 6 |
| Sternum | 5 |
| Wirbelsäule | 4 |
| Lunge | 3 |
| Gehirn | 3 |
| Sonstige | 5 |

Tabelle 4: Art der Metastasen im Beobachtungszeitraum (n=33) nach Operation

3.5 Zweitmalignome

Bei 18 Patientinnen des Kollektivs wurde außerdem unabhängig vom primären Mammakarzinom das Auftreten eines Zweitkarzinoms beobachtet. Im Mittel trat dieses Ereignis 38,4 Monate nach der brusterhaltenden Primärtherapie auf, der Median betrug 28,1 Monate. Das kürzeste Zeitintervall wurde mit 1 Monat, das längste mit 108,8 Monaten beziffert. Dabei handelte es sich in 11 Fällen um ein kontralaterales Mammakarzinom, in den anderen Fällen wurden ein Cervixkarzinom, 2 Endometriumkarzinome, 2 Kolonkarzinome, ein Ovarialkarzinom und ein Nierenzellkarzinom diagnostiziert.

Ob es sich bei den 11 kontralateral aufgetretenen Mammakarzinomen um Metastasen des Primarius oder eigenständige Zweitmalignome handelte, konnte letztlich nicht für alle Fälle zweifelsfrei geklärt werden. In 4 Fällen handelte es sich gemäß des histopathologischen Befundes zumindest um vom Primarius unabhängige Malignome. Die durch den Pathologen beschriebenen Ähnlichkeiten zum Primarius in den anderen 7 Fällen reichen aber nicht aus, um die Frage "Metastase – Zweitmalignom" sicher zu klären. Hier wären Klonalitätsuntersuchungen notwendig, um eine sichere Zuordnung zu ermöglichen.

3.6 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Im Folgenden wird der Einfluss und eine mögliche Korrelation der im Patientenkollektiv erhobenen und oben beschriebenen Parameter auf das Gesamtüberleben sowie auf das rezidivfreie Überleben hin untersucht. Die nicht durch den Primärtumor bedingten Todesfälle wurden dafür ausgeschlossen. Auch die im Verlauf aufgetretenen, vom primären Mammakarzinom unabhängigen, Zweitkarzinome fanden in der weiteren Betrachtung keine Berücksichtigung.

Als Ereignis wurden somit definiert:

- Auftreten eines lokoregionären Rezidivs
- Metastasierung des Primärtumors

3.6.1 Tumorbezogenes Überleben

Insgesamt verstarben im Beobachtungszeitraum 30 Patientinnen (7,2%) unseres untersuchten Kollektivs. Bei allen Patientinnen konnte die Todesursache ermittelt werden. Es verstarben 20 Patientinnen (4,8%) am Tumorleiden selbst oder an einer seiner unmittelbaren Folgen. 10 Patientinnen (2,4%) verstarben an vom Tumorleiden unabhängigen Erkrankungen oder Ereignissen. Die nicht tumorassoziierten Todesfälle erfolgten durch Herzinsuffizienz (n=3), Herzinfarkt (n=2), Lungenembolie (n=1), Apoplex (n=1), eitrige Meningitis (n=1), nekrotisierende Pankreatitis (n=1) und Multiorganversagen nach fortgeschrittenem Kolonkarzinom (n=1).

Die aus der Kaplan-Meier-Analyse eruierte tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensrate (5-Jahres-ÜR), in der internationalen Literatur als "disease specific survival" bezeichnet, betrug im Gesamtkollektiv der brusterhaltend operierten Patientinnen 95,5%, für die tumorbezogene Überlebensrate nach 10 Jahren ergab sich ein Wert von 90,3% (Abb. 10).

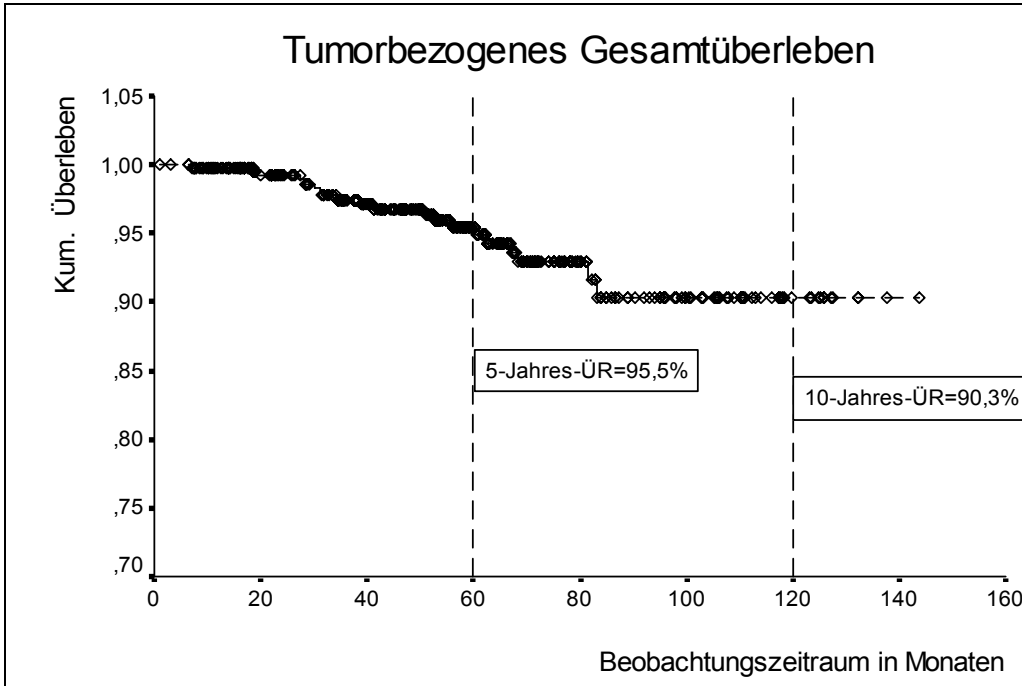


Abbildung 10: Tumorbezogene Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung auch der nicht tumorassoziierten Todesfälle, in der internationalen Literatur als "overall survival" bezeichnet, betrug nach 5 Jahren 93,8% und nach 10 Jahren 79,6%.

3.6.2 Rezidivfreies Überleben

Im Beobachtungszeitraum traten insgesamt 42 Ereignisse im Sinne eines lokoregionären Rezidivs oder einer Fernmetastasierung auf. Die 5-Jahres-Rezidivrate (5-Jahres-RR) kann aus der Kaplan-Meier-Analyse berechnet werden und bezifferte sich in unserem Kollektiv auf 88,9%, die Wahrscheinlichkeit, nach 10 Jahren rezidivfrei zu leben, betrug 82,8% (Abb. 11). Eine im Einzelnen nach Metastasen und lokoregionären Rezidiven getrennte Übersicht gibt Tabelle 5.

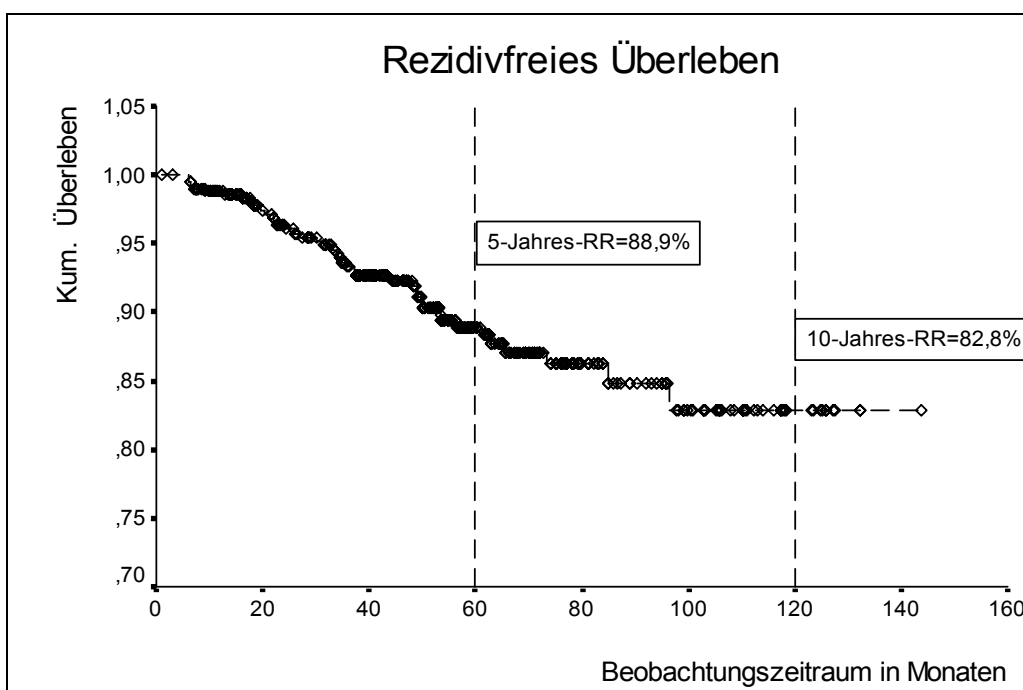


Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier

| | Nach 5 Jahren | Nach 10 Jahren |
|-----------------------------------|---------------|----------------|
| Frei von lokoregionären Rezidiven | 97,4% | 96,8% |
| Frei von Metastasen | 91,2% | 85,7% |
| Rezidivfrei insgesamt | 88,9% | 82,8% |

Tabelle 5: Übersicht der Ereigniswahrscheinlichkeiten im Patientinnenkollektiv

3.6.3 Einfluss des Menopausenstatus

Die Untersuchung der Abhängigkeit zwischen Menopausenstatus der Patientinnen und der Überlebenswahrscheinlichkeit ergab eine günstigere 5-Jahres-Überlebensrate der postmenopausalen Frauen (n=295) von 96,9% gegenüber 91,9% bei den prämenopausalen Frauen (n=122). Die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnete sich im Log-Rank Test zu $p=0,037$ und war damit statistisch signifikant (Abb.12).

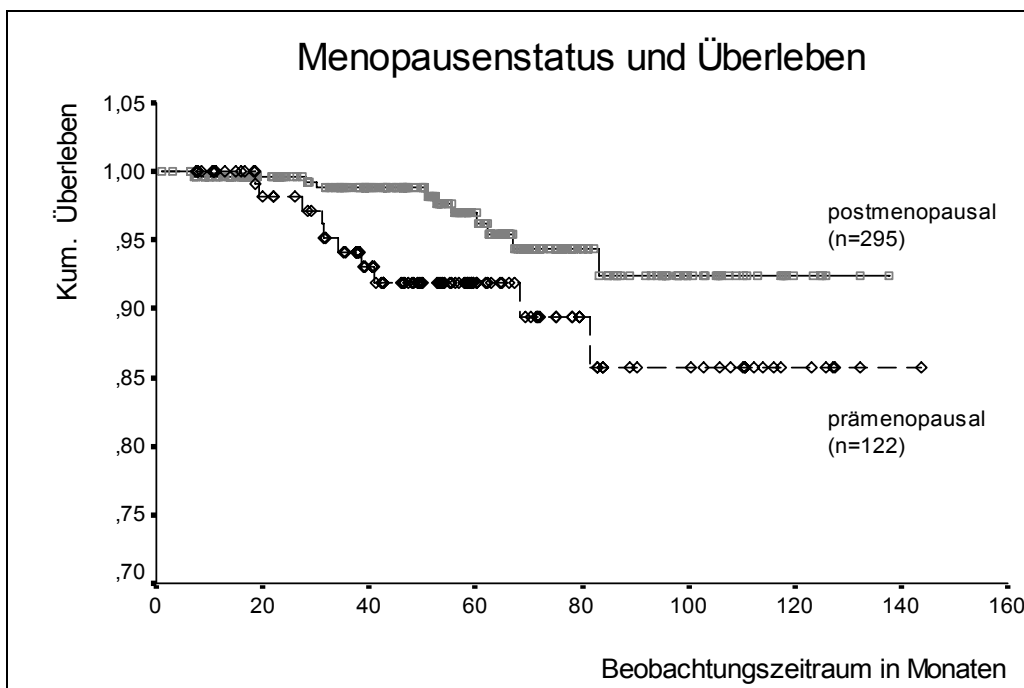


Abbildung 12: Menopausenstatus und Überleben nach Kaplan-Meier ($p=0,037$)

Im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben zeigte der Menopausenstatus in unserer Untersuchung keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnete sich im Log-Rank Test zu $p=0,72$.

3.6.4 Einfluss der Tumorgröße

Die maximalen Tumordurchmesser wurden den histopathologischen Untersuchungsbefunden entnommen und auf ihren Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hin untersucht. Der mittlere Tumordurchmesser in den Exzidaten betrug dabei 1,70 cm, die Standardabweichung betrug $s=0,85$ cm.

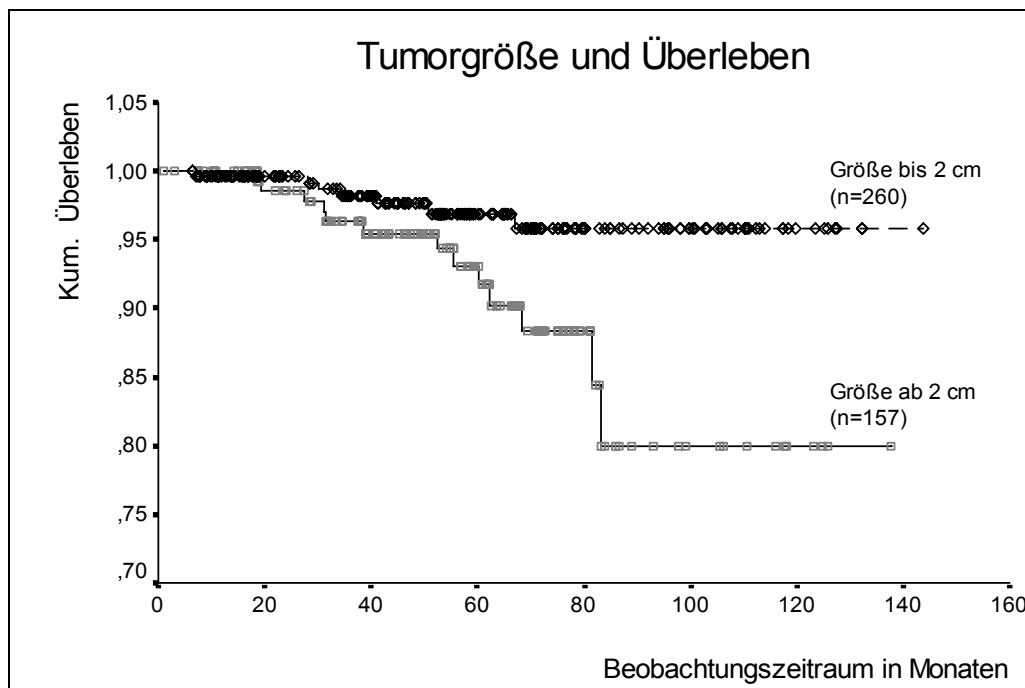


Abbildung 13: Tumorgröße und Überleben nach Kaplan-Meier ($p=0,0103$)

Patientinnen, deren Karzinom bei der histopathologischen Aufarbeitung bis 2 cm im Durchmesser maß, hatten eine statistisch signifikant höhere Überlebenschance als die Patientinnen mit einem Tumordurchmesser über 2 cm. Die Irrtumswahrscheinlichkeit hierfür berechnete sich im Log-Rank Test zu $p=0,0103$.

Deutlich wurde auch die Abhängigkeit der Rezidivhäufigkeit von der Tumorgröße des Primarius (Abb. 14). So lag nach 10 Jahren die Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei überlebt zu haben, für Patientinnen mit einem Tumordurchmesser bis 2 cm bei 91,7% und damit um 27% höher als bei den Patientinnen, deren Tumor zum

Diagnosezeitpunkt einen Durchmesser von über 2 cm aufwies. Für diese Gruppe lag die Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren bei 64,7%, rezidivfrei überlebt zu haben. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,0013$ war dieser Zusammenhang in unserem untersuchten Kollektiv statistisch gesehen hochsignifikant.

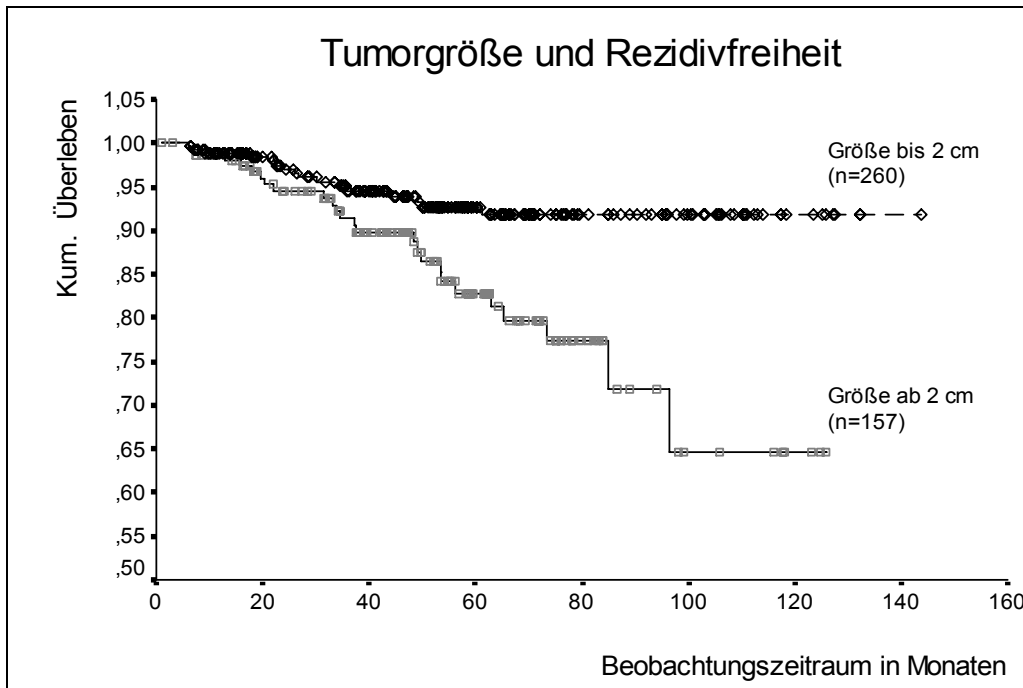


Abbildung 14: Tumorgröße und Rezidivfreiheit nach Kaplan-Meier ($p=0,0013$)

Es zeigte sich außerdem, dass die Tumorgöße vor allem für das Auftreten von Metastasen, nicht aber für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven eine Rolle spielte (Tab. 6).

| Größe \leq 2 cm vs. Größe $>$ 2 cm | Irrtumswahrscheinlichkeit p |
|--|-----------------------------|
| Auftreten von lokoregionären Rezidiven | 0,303 |
| Auftreten von Metastasen | $<0,001$ |

Tabelle 6: Korrelation der Tumorgöße mit dem Auftreten von Rezidiven

3.6.5 Einfluss des Lymphknotenstatus

Zur Frage des Einflusses des Lymphknotenstatus auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurden je nach Anzahl der befallenen Lymphknoten Gruppen gebildet. Dabei wurde unterschieden zwischen nodalnegativen Patientinnen, Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und Patientinnen mit ≥ 4 befallenen Lymphknoten. Die Analyse des Überlebens im Hinblick auf den Nodalstatus ergab eine statistisch signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für nodalnegative Patientinnen gegenüber den nodalpositiven. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p errechnete sich hierfür im Log-Rank Test zu $p < 0,01$. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit 1 – 3 positiven Lymphknoten und der Gruppe mit ≥ 4 positiven Lymphknoten zeigte sich in unserer Betrachtung allerdings nicht, auch wenn die Tendenz dies vermuten lässt (siehe Abb. 15).

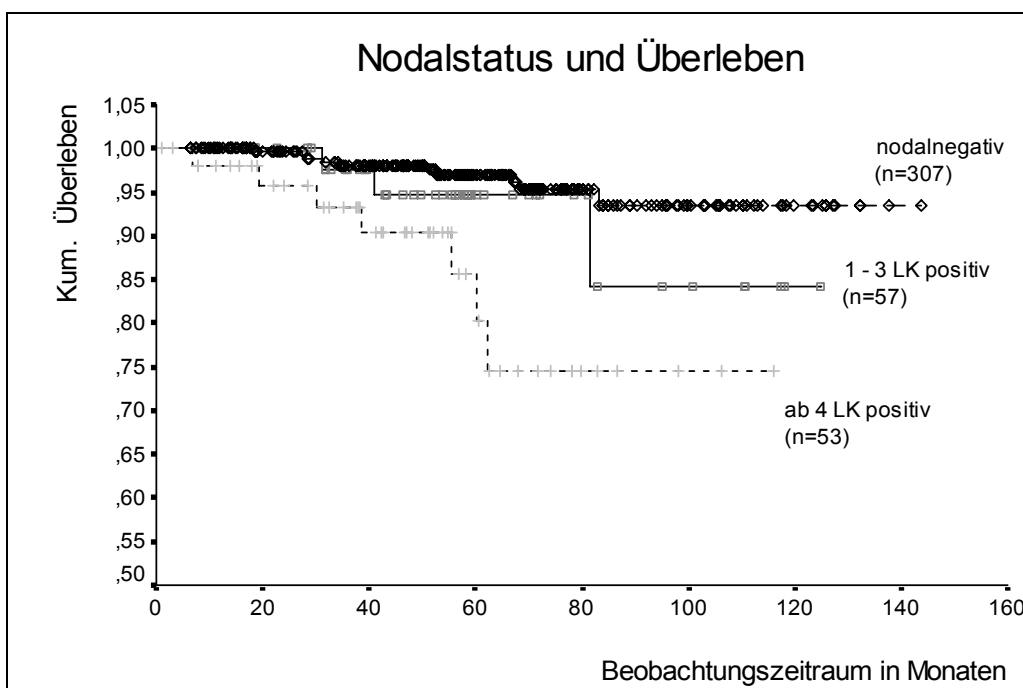


Abbildung 15: Nodalstatus und Überleben nach Kaplan-Meier ($p < 0,01$)

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Nodalstatus können der Tabelle 7 entnommen werden.

| | Nach 5 Jahren | Nach 10 Jahren |
|--------------|---------------|----------------|
| Nodalnegativ | 96,7% | 93,6% |
| Nodalpositiv | 90,5% | 78,6% |
| Differenz | 6,2% | 15,0% |

Tabelle 7: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Nodalstatus

Statistisch gesehen war der Einfluss des Nodalstatus auf das rezidivfreie Überleben sogar noch größer. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ im Log-Rank Test konnte der Nachweis eines Lymphknotenbefall zum Operationszeitpunkt bei Mammakarzinompatientinnen als schlechter Prognosefaktor identifiziert werden. Dies veranschaulicht die Kaplan-Meier Analyse in Abbildung 16.

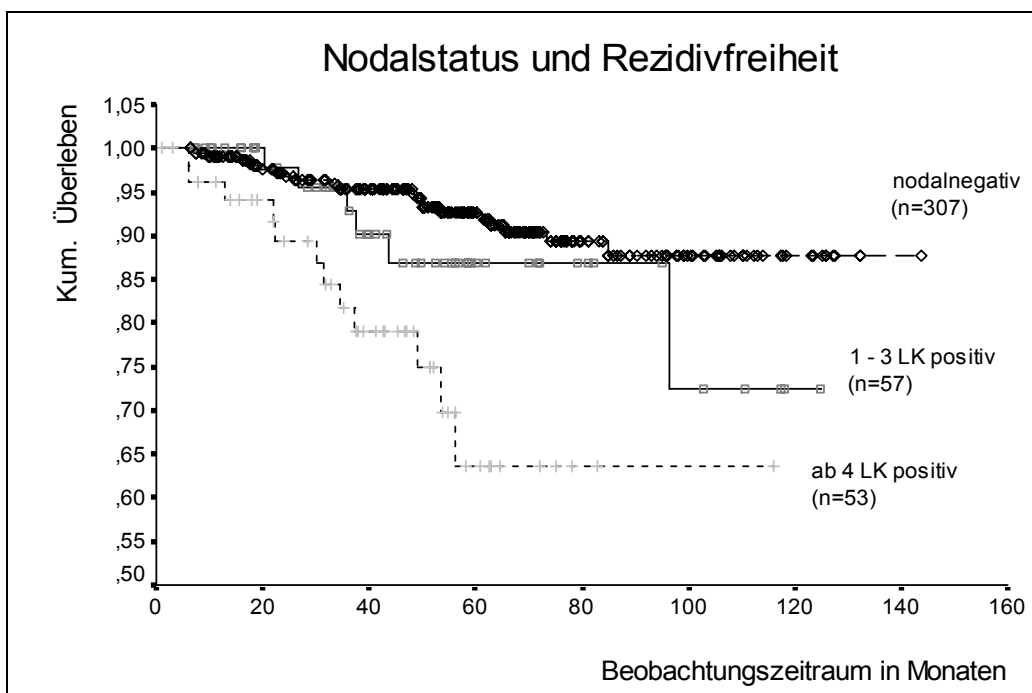


Abbildung 16: Nodalstatus und Rezidivfreiheit nach Kaplan-Meier ($p < 0,01$)

Die Wahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit lag für nodalnegative Patientinnen nach 5 Jahren bei 92,6% und nach 10 Jahren bei 87,6%. Bei den nodalpositiven Patientinnen lag diese nach 5 Jahren bei 76,5% und nach 10 Jahren bei noch 65,6% (Tab. 8).

| | Nach 5 Jahren | Nach 10 Jahren |
|--------------|---------------|----------------|
| Nodalnegativ | 92,6% | 87,6% |
| Nodalpositiv | 76,5% | 65,6% |
| Differenz | 16,1% | 22,0% |

Tabelle 8: Wahrscheinlichkeit für Rezidivfreiheit nach Kaplan-Meier

3.6.6 Einfluss des histologischen Gradings

Hinsichtlich des Überlebens im Patientenkollektiv ergab sich für das Grading des Primärtumors ein statistisch signifikanter Zusammenhang aus den vorliegenden Daten. Wie aus Abbildung 17 hervorgeht, war die Überlebenswahrscheinlichkeit umso größer, je differenzierter der Primärtumor vom Pathologen beurteilt wurde.

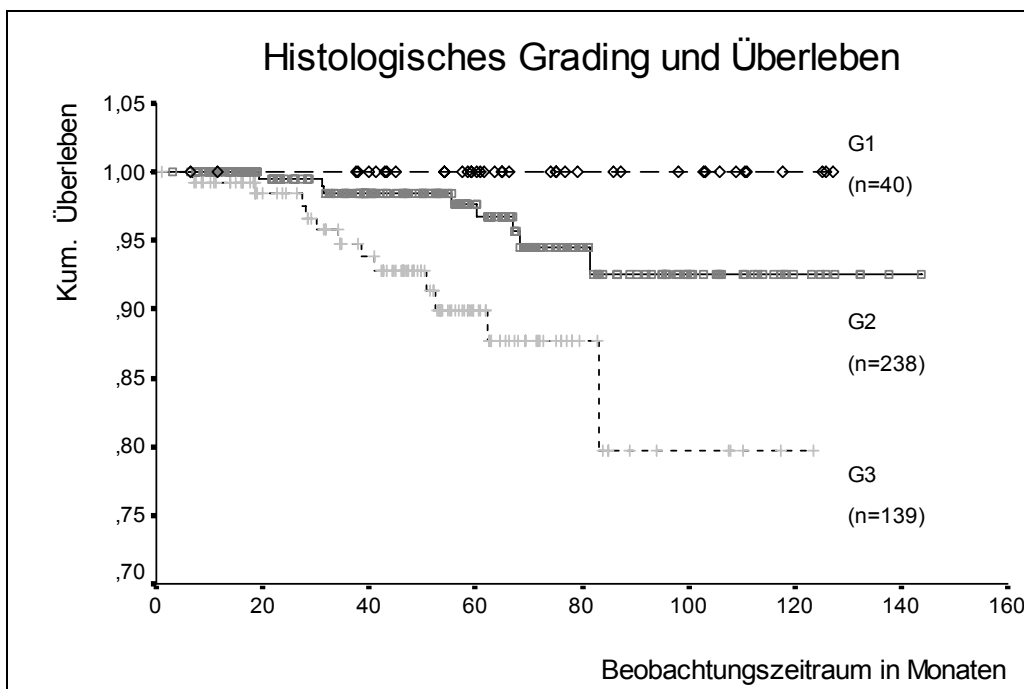


Abbildung 17: Grading und Überleben nach Kaplan-Meier (p=0,0037)

Der Log-Rank Test ergab für die Irrtumswahrscheinlichkeit einen gemeinsamen Wert von p=0,0037.

Tabelle 9 verdeutlicht noch einmal den Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad des Tumors und der Überlebenswahrscheinlichkeit.

| | Nach 5 Jahren | Nach 10 Jahren |
|---------------------------|---------------|----------------|
| Gut differenziert G1 | 100,0% | 100,0% |
| Mäßig differenziert G2 | 97,6% | 92,5% |
| Schlecht differenziert G3 | 90,0% | 79,7% |

Tabelle 9: Grading und Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier

Auf der anderen Seite schien das Grading für das rezidivfreie Überleben keine statistisch signifikante Rolle zu spielen. Im Log-Rank Test lagen die Irrtumswahrscheinlichkeiten bei Werten von $p > 0,05$ beim Vergleich der Differenzierungsgrade im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben. Dies galt sowohl für das Auftreten von Metastasen als auch für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven.

3.6.7 Überleben in Abhängigkeit vom Nottingham-Prognose-Index (NPI)

Bei der retrospektiven Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten unseres Patientinnenkollektivs in Abhängigkeit von der Risikogruppe des Nottingham-Prognose-Index (NPI) ergab sich eine klare Abstufung, die die Darstellung nach Kaplan Meier (Abb. 18) verdeutlichen soll. Die Unterschiede sind zwischen allen Gruppen nach Überprüfung mit dem Log-Rank Test als statistisch signifikant anzusehen ($p < 0,01$).

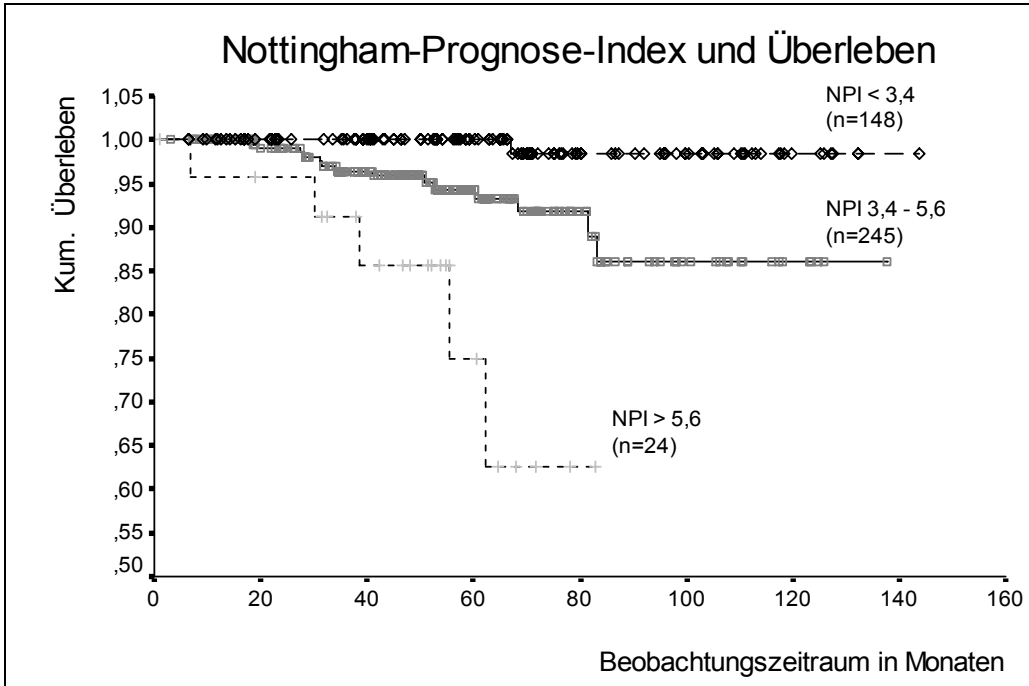


Abbildung 18: Nottingham-Prognose-Index (NPI) und Überleben nach Kaplan Meier ($p < 0,01$)

Die geschätzten 5 – Jahres und 10 – Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten, die sich aus dieser Unterteilung ergeben, sind in Tabelle 10 zu einer Übersicht zusammengefasst.

| | Nach 5 Jahren | Nach 10 Jahren |
|-------------------------|---------------|----------------|
| NPI < 3,4 (n=148) | 100% | 98,5% |
| NPI 3,4 – 5,6 (n=245) | 94,3% | 86,0% |
| NPI > 5,6 (n=24) | 75,0% | 62,5% |
| Gesamtkollektiv (n=417) | 95,5% | 90,3% |

Tabelle 10: Überlebenswahrscheinlichkeiten des Patientinnenkollektivs nach Kaplan-Meier

3.6.8 Einfluss des Alters

Für die Untersuchung des Einflusses des Alters auf das rezidivfreie bzw. das tumorbezogene Überleben wurden die Patientinnen in 3 Gruppen unterteilt:

- Patientinnenalter < 40 Jahre
- Patientinnenalter 40 – 60 Jahre
- Patientinnenalter > 60 Jahre

Während sich für die Überlebenswahrscheinlichkeiten der 40- bis 60- Jährigen nach brusterhaltender Therapie bei primärem Mammakarzinom kein Unterschied gegenüber den über 60-Jährigen herausstellte ($p=0,7064$), wurde deutlich, dass ein Alter unter 40 Jahren bei Erkrankungsbeginn eine statistisch signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit erwarten ließ. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p betrug diesbezüglich $p=0,004$ für die 40- bis 60-Jährigen gegenüber den unter 40-Jährigen und $p=0,0028$ für die über 60-Jährigen gegenüber den unter 40-Jährigen (Abb. 19).

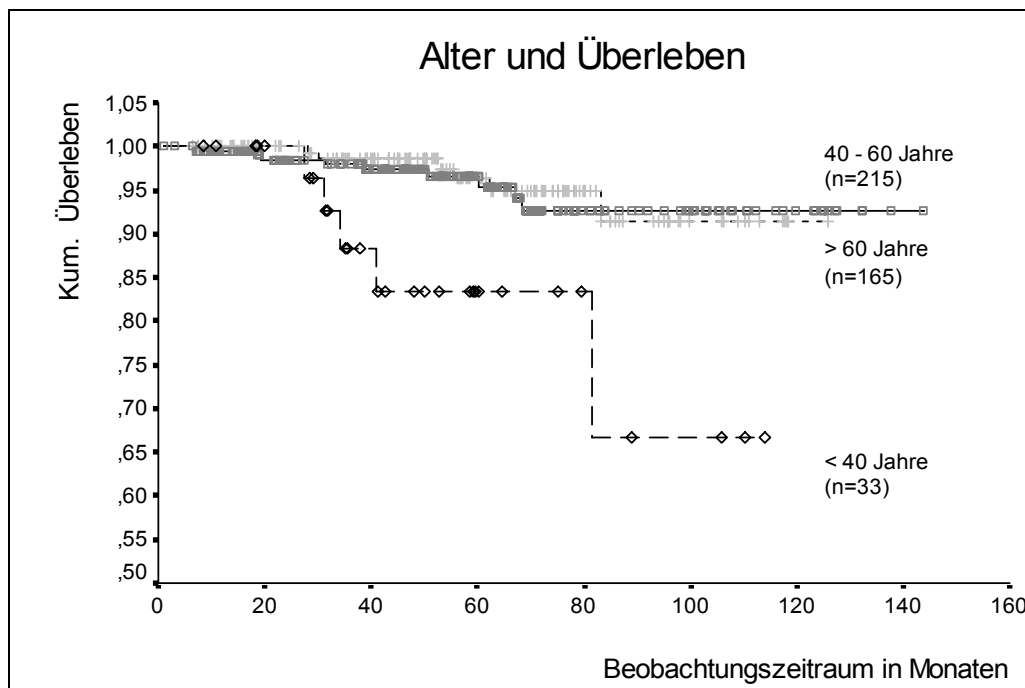


Abbildung 19: Alter und Überleben nach Kaplan-Meier ($p<0,01$)

Die Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 5 und nach 10 Jahren sind Tabelle 11 zu entnehmen.

| | Nach 5 Jahren | Nach 10 Jahren |
|------------------|---------------|----------------|
| Alter < 40 Jahre | 83,5% | 66,8% |
| Alter ≥ 40 Jahre | 96,4% | 92,3% |
| Differenz | 12,9% | 25,5% |

Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Das bedeutet, dass Patientinnen, die zu Erkrankungsbeginn noch nicht das 41. Lebensjahr erreicht hatten, ein 25,5% höheres Risiko hatten, innerhalb der nächsten 10 Jahre an ihrem Tumorleiden zu versterben.

Auf der anderen Seite ließ sich ein Einfluss des Alters auf das rezidivfreie Überleben nicht feststellen, wie Abbildung 20 verdeutlicht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p lag in jedem Fall über 0,05.

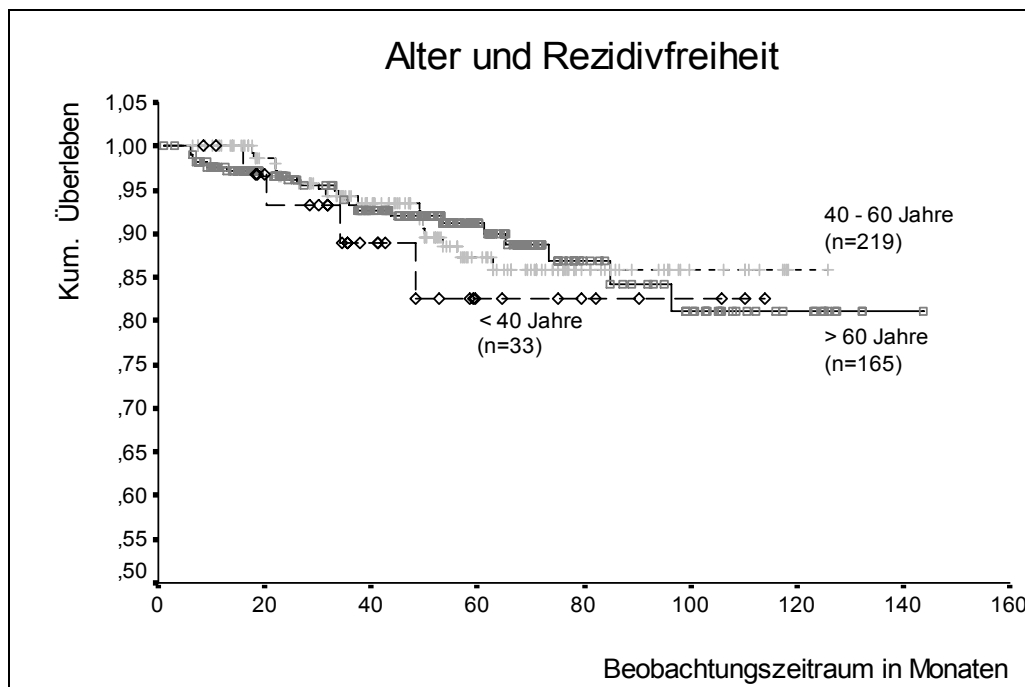


Abbildung 20: Alter und Rezidivfreiheit nach Kaplan-Meier ($p > 0,05$)

3.6.9 Einfluss des Hormonrezeptorstatus

3.6.9.1 Einfluss des Östrogenrezeptors

Bei 79 der 417 Patientinnen (18,9%) unserer Untersuchung konnte im Exzidat kein Östrogenrezeptor nachgewiesen werden, während für 338 Patientinnen (81,1%) ein mindestens schwacher, mäßiger oder starker Nachweis erfolgte. In der folgenden Betrachtung wird allein zwischen rezeptorpositiv und rezeptornegativ unterschieden werden.

Für die Abhängigkeit des tumorbezogenen Überlebens vom positiven Nachweis an Östrogenrezeptoren im Exzidat konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang eruiert werden. Diesbezüglich ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit im Log-Rank Test von $p < 0,01$ (Abb. 21).

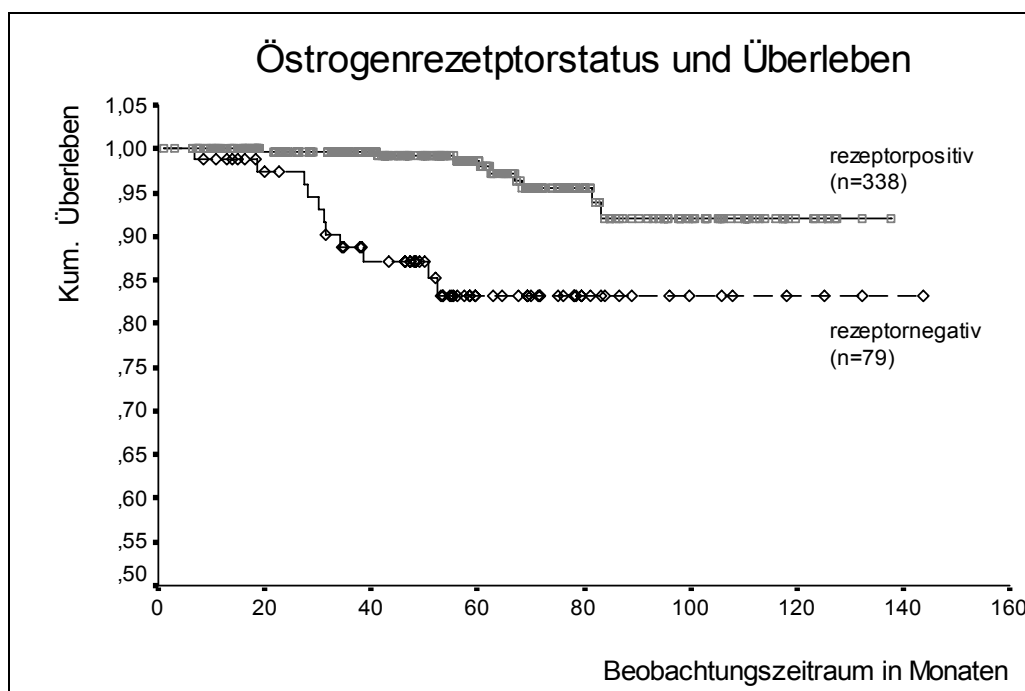


Abbildung 21: Östrogenrezeptorstatus und Überleben nach Kaplan-Meier ($p < 0,01$)

Das bedeutet, dass Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptornachweis im Tumor eine deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als diejenigen ohne diesen Nachweis. Im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben machte das

Vorhandensein des Rezeptors in unserem Kollektiv allerdings keinen Unterschied. Die Irrtumswahrscheinlichkeit betrug $p=0,67$.

3.6.9.2 Einfluss des Progesteronrezeptors

Ähnlich stellte sich der Sachverhalt bei der Untersuchung des Einflusses des Progesteronrezeptors auf das rezidivfreie und das tumorbezogene Überleben dar. Ein Einfluss auf das rezidivfreie Überleben wurde nicht beobachtet, die Überlebenswahrscheinlichkeiten der rezeptorpositiven und rezeptornegativen Gruppe waren ähnlich ($p=0,816$). Andererseits bedeutete das Vorhandensein des Progesteronrezeptors im Tumorgewebe für die Patientinnen eine deutlich geringere Gefahr, in der Folge an dem Tumorleiden zu versterben (Abb. 22).

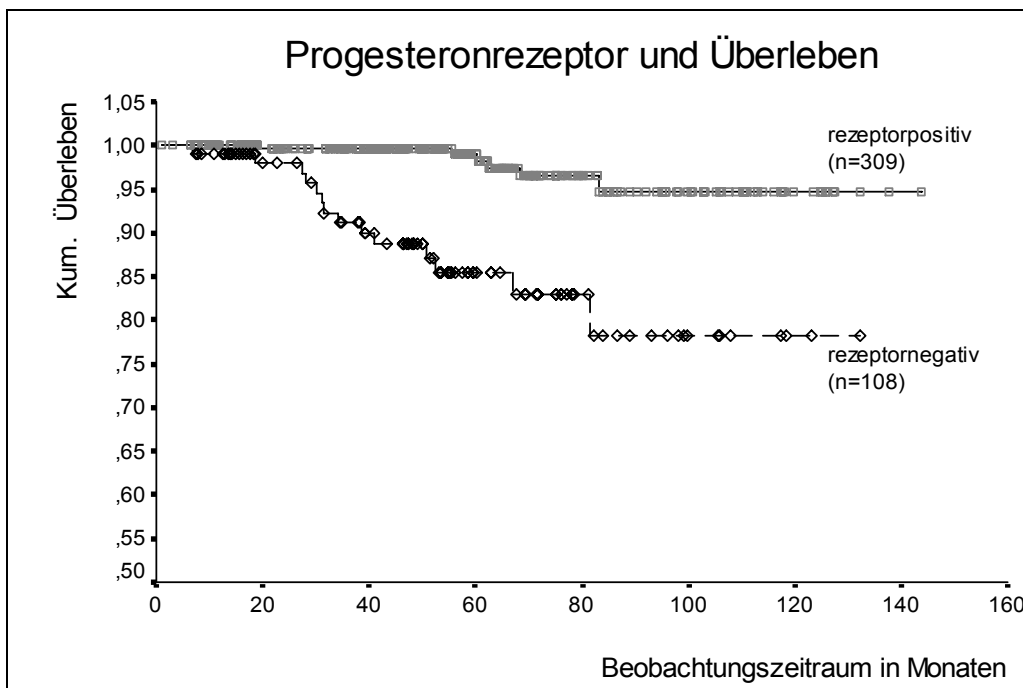


Abbildung 22: Progesteronrezeptor und Überleben nach Kaplan-Meier ($p<0,01$)

Die Irrtumswahrscheinlichkeit diesbezüglich berechnete sich im Log-Rank Test zu $p<0,01$.

Ein gleichzeitiger Nachweis von Progesteron- und Östrogenrezeptor im Exzidat erweist sich als prognostisch besonders günstig. Wie Abbildung 23 verdeutlicht, hat der Nachweis nur eines Hormonrezeptortyps bereits einen Vorteil im Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn auch nicht so stark wie beim Vorliegen beider Rezeptortypen. Eine statistische Signifikanz kann allerdings im Log-Rank Test nicht erreicht werden.

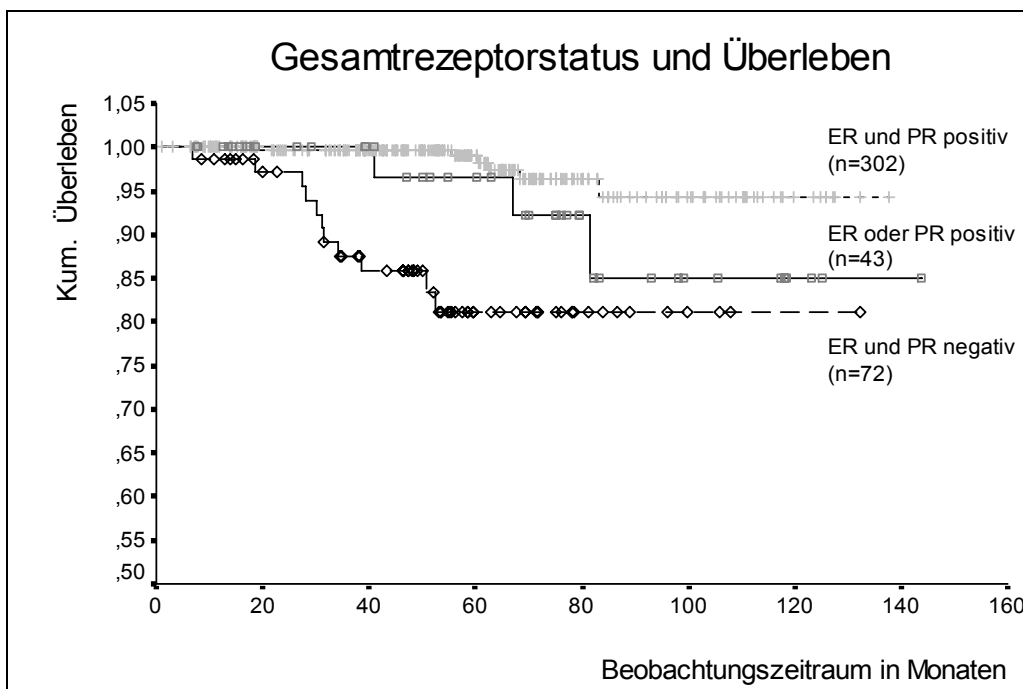


Abbildung 23: Gesamtrezeptorstatus und Überleben nach Kaplan-Meier

Tabelle 12 enthält die Überlebenswahrscheinlichkeiten unseres Kollektivs in Abhängigkeit von der Hormonrezeptorverteilung im Operationsexcidat.

| | Nach 5 Jahren | Nach 10 Jahren |
|--------------------|---------------|----------------|
| ER und PR positiv | 98,9% | 94,3% |
| ER oder PR positiv | 96,6% | 85,1% |
| ER und PR negativ | 81,0% | 81,0% |

Tabelle 12: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus

3.6.10 Einfluss des östrogenregulierten Proteins pS2

Weiterhin sollte der Einfluss des östrogenregulierten Protein pS2 auf seine prognostische Relevanz hin beurteilt werden. Bei 117 Patientinnen (28,1%) war dieses Protein negativ und bei 300 Patientinnen (71,9%) positiv.

Im Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Gruppe der pS2 positiven Frauen (Abb. 24). Mit einer im Log-Rank Test bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,0036$ kann dieser Unterschied als statistisch signifikant bezeichnet werden.

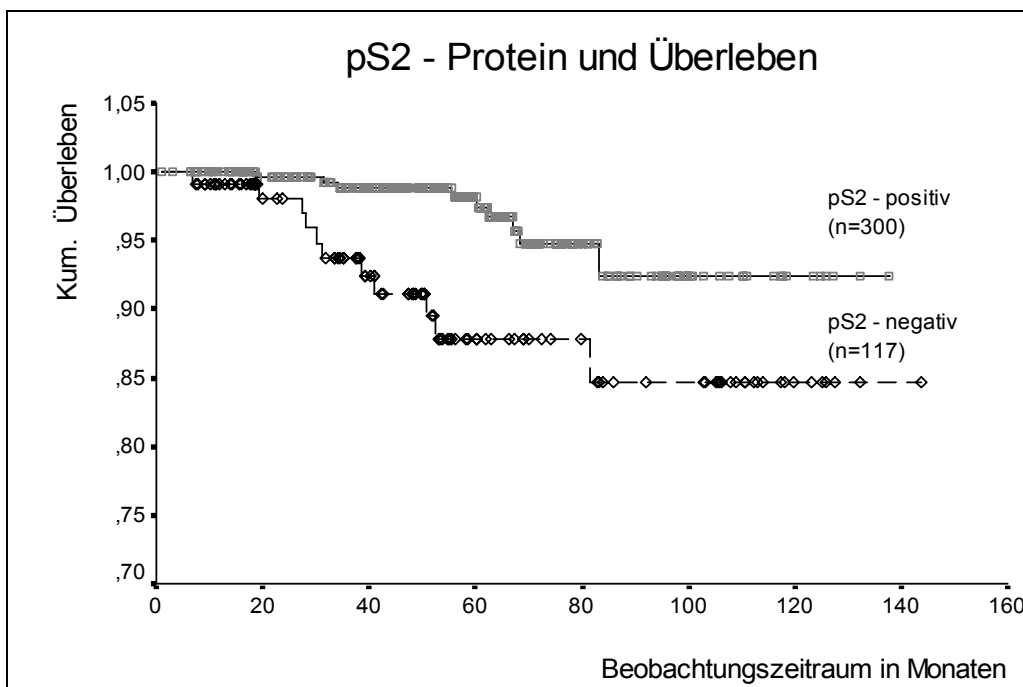


Abbildung 24: pS2-Protein und Überleben nach Kaplan-Meier ($p=0,0036$)

Der Unterschied im Hinblick auf die Häufigkeit von Rezidiven ließ sich statistisch hingegen nicht mehr nachweisen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnete sich zu $p=0,0583$.

Wie oben dargestellt, waren in unserem Kollektiv (n=417) bei 72 Patientinnen (17,3%) sowohl die Östrogen- als auch die Progesteronrezeptoren negativ. Dies ging mit einer schlechteren Prognose im Hinblick auf das Überleben einher. Für diese hormonrezeptornegative Gruppe untersuchten wir die Bedeutung des Nachweises von pS2 – Protein im Tumor.

Dabei konnte ein deutlicher Unterschied in der nach Kaplan-Meier geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Die mit dem Log-Rank Test berechneten Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei $p=0,0216$ und war somit statistisch signifikant. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren betrug für die pS2-negativen Patientinnen 65,7% gegenüber 98,1% für die pS2-positiven Patientinnen (Abb. 25).

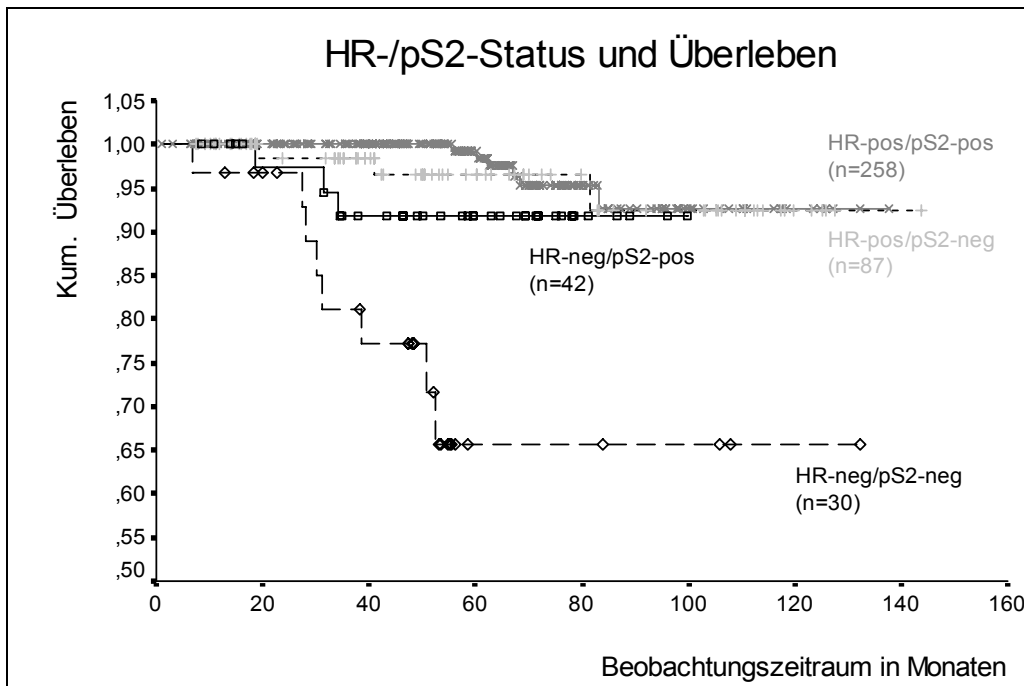


Abbildung 25: HR- / pS2-Status und Überleben ($p=0,0216$)

HR-negative Patientinnen, die jedoch pS2-positiv waren, zeigten in unserer Untersuchung nur eine geringfügig geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als HR-positive Patientinnen. Auf Letztere hatte der pS2-Status keinen statistisch signifikanten Einfluss.

Um die Hormonlage der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt möglichst genau zu erfassen, verglichen wir außerdem den jeweiligen Menopausenstatus mit dem immunhistochemischen Nachweis von Hormonrezeptoren und pS2-Protein im Exzidat. Tabelle 13 zeigt die Verteilung des Menopausenstatus bei unseren Patientinnen in Abhängigkeit vom Nachweis des pS2-Proteins und der Hormonrezeptoren (HR).

| | Prämenopausal | Postmenopausal | Gesamt |
|----------------------------|--|---|-----------------|
| HR-negativ und pS2-negativ | 16 (3,8% von Gesamt) (13,7% von pS2-neg.) | 14 (3,4% von Gesamt) (12,0% von pS2-neg.) | 30 (7,2%) |
| HR-negativ und pS2-positiv | 21 (5,0% von Gesamt) (7,0% von pS2-pos.) | 21 (5,0% von Gesamt) (7,0% von pS2-pos.) | 42 (10,0%) |
| HR-positiv und pS2-negativ | 29 (7,0% von Gesamt) (24,8% von pS2-neg.) | 58 (13,9% von Gesamt) (49,6% von pS2-neg.) | 87 (20,9%) |
| HR-positiv und pS2-positiv | 56 (13,4% von Gesamt) (18,7% von pS2-pos.) | 202 (48,4% von Gesamt) (67,3% von pS2-pos.) | 258 (61,9%) |
| Gesamt | 122 (29,3%) | 295 (70,7%) | 417 (100,0%) |

Tabelle 13: Menopausenstatus in Abhängigkeit vom HR- und pS2- Status

Der Anteil der HR-negativen Tumoren verteilte sich in etwa je zur Hälfte auf die prä- respektive postmenopausalen Frauen, unabhängig von ihrem pS2-Status.

Unter den HR-positiven Tumoren gab es andererseits einen deutlich größeren Anteil postmenopausaler Patientinnen, der bei den pS2-negativen Tumoren etwa doppelt so groß war (7,0% prämenopausal gegenüber 13,9% postmenopausal) und bei den pS2-positiven sogar 3,6-mal so groß (13,4% prämenopausal gegenüber 48,4% postmenopausal). Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Irrtumswahrscheinlichkeit hierfür errechnete sich im Exakt-Test nach Fisher zu $p < 0,05$.

3.6.11 Einfluss des Her-2/neu (erbB-2) Onkogens

Als weiterer Parameter wurde das Vorhandensein von Her-2/neu im Exzidat auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen untersucht. Bei 318 Patientinnen (76,3%) lag ein Ergebnis der Onkogenbestimmung vor, 188 (59,1%) waren als negativ und 130 (40,9%) als positiv befundet worden. Die Kaplan-Meier Analyse zeigt einen Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten der onkogennegativen gegenüber den onkogenpositiven Patientinnen, der mit einer im Log-Rank Test bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,0133$ als statistisch signifikant zu bezeichnen ist (Abb. 26).

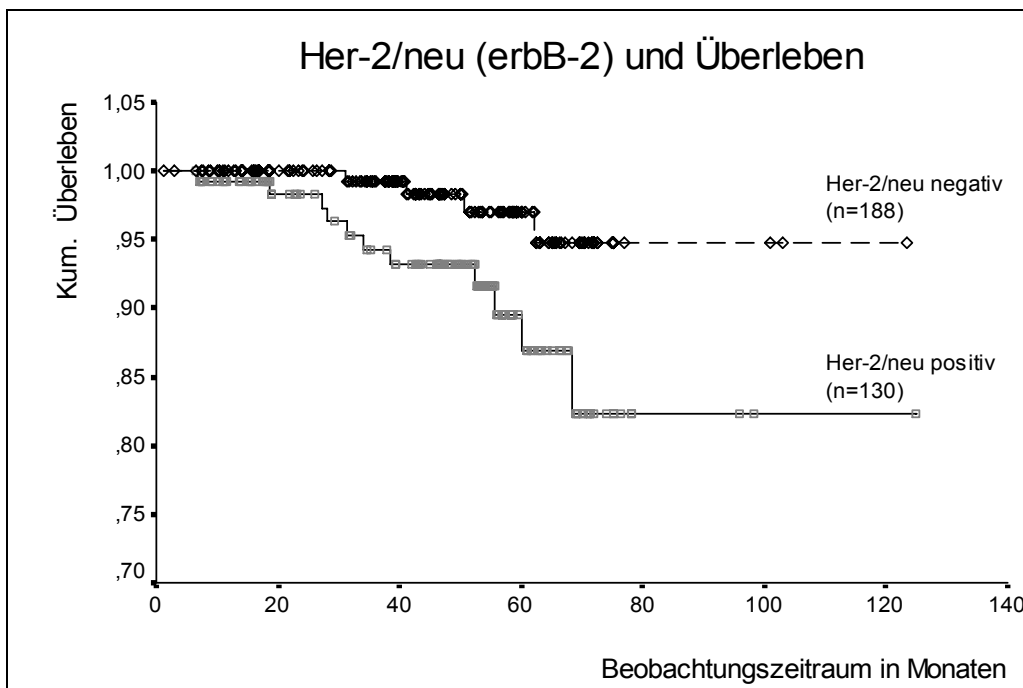


Abbildung 26: Her-2/neu (erbB-2) und Überleben nach Kaplan-Meier ($p=0,0133$)

Ein Einfluss des Her-2/neu Onkogens auf die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu entwickeln, schien ebenfalls zu bestehen. Die Rezidivhäufigkeit war in der onkogennegativen Gruppe geringer als in der onkogenpositiven Gruppe bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,0099$ im Log-Rank Test.

In Anbetracht der Tatsache, dass jüngste Publikationen einen engen Zusammenhang zwischen progesteronrezeptornegativen Tumoren und der Expression von Her-2/neu als Folge einer Aktivierung der intrazellulären Signalkaskade sehen, wollten wir überprüfen, ob sich dies in unserem Kollektiv bestätigen ließ [109].

Bei insgesamt 36 von unseren 417 Patientinnen (8,6%) lag die interessierende Hormonrezeptorkonstellation von PR-negativen und ER-positiven Tumoren vor. In 23 dieser Fälle war ein Her-2/neu Status bestimmt worden. 15 davon (65,2%) waren Her-2/neu positiv und 8 davon (34,8%) negativ. Um Signifikanzniveau zu erreichen, war diese Fallzahl allerdings deutlich zu klein ($p > 0,05$). Es bleibt dahingestellt, ob unser Ergebnis zumindest im Sinne eines Trends bewertet werden kann.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war, die Behandlungsergebnisse am Kreiskrankenhaus Gummersbach bei brusterhaltend operierten und adjuvant therapierten Mammakarzinompatientinnen retrospektiv zu analysieren und zu evaluieren. Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Erstdiagnose und Therapie sollten mit Daten internationaler und nationaler Studien verglichen und beurteilt werden. Als rezidivfreies Überleben wurde der postoperative Zeitraum bis zum Auftreten entweder eines lokoregionären Rezidivs oder einer Metastasierung definiert. Zweitmalignomerkrankungen wurden als unabhängige Erkrankungen betrachtet und im Hinblick auf die statistische Auswertung nicht berücksichtigt. Des Weiteren untersuchten wir den Einfluss verschiedener allgemeiner und histopathologischer Parameter auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben, wobei wir hierfür zwischen tumorassoziierten und anderen Todesursachen unterschieden.

Grundlage dieser Untersuchung war das Patientinnenkollektiv von 417 Frauen, die im Zeitraum von Januar 1993 bis Juli 2004 am Kreiskrankenhaus Gummersbach aufgrund einer Brustkrebsneuerkrankung brusterhaltend und adjuvant therapiert worden waren. In allen Fällen fand eine Axilladisektion statt. Das längste Beobachtungsintervall betrug 143 Monate, das kürzeste 1 Monat, der mediane Beobachtungszeitraum betrug 54 Monate.

Hervorzuheben ist in Bezug auf unsere Ergebnisse die Tatsache, dass alle operativen Eingriffe stets von denselben Operateuren, entweder dem Chefarzt oder einem der 2 Oberärzte der gynäkologischen Abteilung, nach einem standardisierten Operationsverfahren durchgeführt wurden, sowie auch die im Anschluss durchgeführten adjuvanten Maßnahmen stets nach denselben Kriterien erfolgten. Auch die Nachsorgeuntersuchungen fanden zu einem Großteil am Kreiskrankenhaus Gummersbach statt, so dass diesbezüglich von einer guten Standardisierung des Datenmaterials mit relativ geringer Spannweite subjektiver Bewertungsmaßstäbe ausgegangen werden kann.

Studien mit höheren Patientenzahlen und längeren postoperativen Beobachtungszeiträumen sind meist multizentrisch angelegt und haben diese oben genannten Vorteile nicht.

Die aus unserem Datenmaterial nach der Methode von Kaplan und Meier geschätzte allgemeine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 93,8%, die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 79,6%. Die Wahrscheinlichkeit, speziell am Mammakarzinom oder seinen Folgen zu versterben, betrug nach 5 Jahren 95,5% und nach 10 Jahren 90,3%.

Die nach derselben Methode ermittelte Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre nach Erstdiagnose und brusterhaltender Therapie weiter rezidivfrei zu sein, betrug in unserem Patientenkollektiv 88,9%, nach 10 Jahren noch 82,8%. Dabei betrug im Einzelnen die 5-Jahres-Lokalrezidivrate 2,6% und nach 10 Jahren 3,2%, während die 5-Jahres-Metastasierungsrate mit 8,8% beziffert wurde bzw. nach 10 Jahren mit 14,3%.

Im Vergleich mit national und international publizierten Studien weist unsere Untersuchung damit insgesamt vergleichbare, aber durchaus günstige Ergebnisse auf. In der Literatur finden sich bezüglich des Gesamtüberlebens nach brusterhaltender Therapie nach 5 Jahren Werte zwischen 83,0% und 95,0% [9, 41, 44, 56, 83, 120, 128]. Bezüglich des rezidivfreien Überlebens finden sich nach 5 Jahren Werte zwischen 71% und 93% [9, 41, 43, 53, 56, 128]. Für die Lokalrezidivraten nach brusterhaltender Therapie wird im Einzelnen von Werten nach 5 Jahren zwischen 3% und 11% berichtet, für die Metastasierungsrate von 5% bis 12% [51].

Schwierigkeiten macht bei der Betrachtung der Ergebnisse die Einordnung von im Verlauf kontralateral auftretenden Mammakarzinomen. Obwohl dies ein durchaus nicht seltenes Ereignis im Verlauf der Erkrankung ist – in unserem Kollektiv traten während des Beobachtungszeitraums 11 kontralaterale Karzinome auf – tun sich die meisten Autoren schwer mit deren Beurteilung. Während einige Autoren diese als Rezidiv betrachten [41, 78], werden sie von vielen anderen Autoren als Zweitmalignome bewertet und aus der Betrachtung ausgelassen. Da zur zweifelsfreien Klärung der Frage nach "Metastase – Zweitmalignom" letztlich

Klonalitätsuntersuchungen notwendig wären und bei uns zumindest für einen Teil der kontralateral aufgetretenen Karzinome der histopathologische Befund eine Metastase unwahrscheinlich macht, haben wir diese grundsätzlich als Zweitmalignom betrachtet und aus der Auswertung ausgeschlossen.

Letztlich ergibt sich diese Frage aber auch bei den ipsilateralen bzw. lokoregionären Rezidiven. Auch bei diesen wäre eine Klonalitätsuntersuchung notwendig, um sie zweifelsfrei als Rezidiv oder als Metastase zu identifizieren. Allerdings gehen diesbezüglich fast alle Autoren grundsätzlich von einem Rezidiv aus, was wohl mit einer gewissen Unsicherheit behaftet bleibt. In der bislang größten Studie zum Thema "Lokalrezidiv nach brusterhaltender Therapie" kommen FREDRIKSSON et al. 2002 bei ihrer Untersuchung von 391 Lokalrezidiven zu dem Schluss, dass vor allem der Zeitpunkt des Auftretens darüber bestimmen könnte, ob ein Rezidiv oder ein Zweitmalignom vorliegt [52]. Patientinnen mit Lokalrezidiven, die mehr als 3 Jahre nach Erkrankungsbeginn auftraten, hatten in dieser Studie eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit wie diejenigen ohne Lokalrezidiv, während Lokalrezidive in den ersten 3 Jahren mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergingen und eher als Rezidiv gewertet wurden. Andere Studien setzen den cut-off point hierfür nach brusterhaltender Therapie zwischen 2 und 5 Jahre, kommen aber grundsätzlich zu derselben Erkenntnis [48, 60, 80, 123].

In unserem Patientinnenkollektiv traten insgesamt 9 lokoregionäre Rezidive auf, davon 6 in den ersten 3 Jahren und 3 weitere bis zum 6. Jahr post operationem, so dass man nach der Argumentation von FREDRIKSSON et al. wohl davon ausgehen kann, dass es sich wahrscheinlich um Rezidive handelt.

Insgesamt auffällig ist in unserem Kollektiv die niedrige Lokalrezidivrate mit 2,6% nach 5 Jahren, die im Vergleich mit anderen Studien am unteren Ende der ermittelten Bandbreite von Werten liegt [9, 51, 130]. Für die 9 lokoregionären Rezidive in unserem Kollektiv ließen sich keine der in der Literatur durchaus umstrittenen Parameter als Prognosefaktoren identifizieren. Weder junges Alter (< 40 Jahre) bei Erkrankungsbeginn, histopathologisches Grading noch extensive intraduktale Komponente (EIC) waren diesbezüglich signifikant für das Auftreten von lokoregionären Rezidiven.

Eine aktuelle Übersicht über die national und international ermittelten Behandlungsergebnisse nach brusterhaltender Therapie bei primärem Mammakarzinom der Frau gibt Tabelle 14.

| Autor/ Publikationsjahr | Institut/ Studie | Anzahl BETs | Zeit- raum | Gesamt- überleben | Rezidivfreies Überleben | Kriterien für BET |
|--|--|----------------|---------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Unser Kollektiv (2005) | Brustkrebs- zentrum G'bach | 417 | 1993– 2004 | 93,8% (5a) 79,6% (10a) | 88,9% (5a) 82,8% (10a) | S3- Richtlinie (AGO) |
| Fehlaeur et al. (2005) [41] | Universität Lübeck | 274 | 1990– 1997 | 90,0% (5a) 67,0% (10a) | 93,0% (5a) 83,0% (10a) | k.A. |
| Strobl et al. (2002) [120] | LMU München | 1098 | 1963– 2000 | 89,4% (5a) 82,0%(10a) | 79,6% (5a) 68,3% (10a) | T≤2cm pN0-1 |
| Veronesi et al. (1990 und 2002) [127, 128] | Milan Trial | 352 | 1973– 1980 | 92% (5a) 79% (10a) 71,0% (13a) | k.A. | T≤2cm pN0-2 |
| Fredriksson et al. (2001) [51] | Swedish Breast Cancer Study Group | 4694 | 1981– 1990 | 87,6% (5a) 72,0% (10a) | 81,4% (5a) 60,5% (10a) | operabel |
| Kodaira et al. (2001) [78] | Aichi Cancer Center | 295 | 1989– 1997 | 93,2% (5a) 91,5% (8a) | k.A. | Stage I/II |
| Arriagada et al. (1996) [9] | WHO | 88 | 1972– 1979 | 73% (15a) | k.A. | T≤2cm pN0-2 |
| Fisher et al. (1995) [43] | NSABP-B06 | 629 | 1976– 1984 | 85% (5a) 69% (10a) 62% (12a) | 78% (5a) 60% (10a) 50% (12a) | T≤4cm pN0-2 |
| Hiraoka et al. (1994) [68] | Kyoto University | 243 | 1987– 1993 | 95% (5a) | k.A. | k.A. |
| Blichert et al. (1992) [15] | Denmark 82TM | 430 | 1983– 1989 | 79% (6a) | k.A. | operabel |
| Van Dongen et al. (1992) [124] | EORTC 10801 | 456 | 1980– 1986 | 77% (8a) | k.A. | Stage I/II |
| Veronesi et al. (1990) [129] | Milan | 1232 | 1970– 1983 | 91% (5a) 78% (10°) | k.A. | T≤2cm pN0-2 |

Tabelle 14: Literaturübersicht der Behandlungsergebnisse nach brusterhaltender Therapie bei primärem Mammakarzinom, k.A.=keine Angaben

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird durch die unterschiedlichen Voraussetzungen zur brusterhaltenden Therapie in den einzelnen Zentren eingeschränkt. Retrospektiv betrachtet scheint sich aber die Prognose für diejenigen Patientinnen zu verbessern, deren Operationszeitpunkt jüngerem Datums ist. Dies stellten auch FREDRIKSSON et al. in ihrer Studie mit bemerkenswerten 4694 Patientinnen fest, in der für die Patientinnen mit Operationszeitpunkt im Jahr 1990 eine 5-Jahresüberlebensrate von 88% ermittelt wurde, die einer 5-Jahresüberlebensrate von 84,6% der in den Jahren zuvor operierten Patientinnen gegenüber stand [51]. Insgesamt scheinen sich also die Verbesserungen der adjuvanten postoperativen Therapiemodalitäten in den vergangenen Jahren bzw. Jahrzehnten sowie die wachsende Erfahrung mit der brusterhaltenden Therapie in einer Prognoseverbesserung für Brustkrebspatientinnen niederzuschlagen.

Als signifikante Einflussgrößen im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben erwiesen sich in unserer Untersuchung der Menopausenstatus, die Tumorgroße, der Lymphknotenstatus, das Grading, der Hormonrezeptorstatus, das pS2-Protein und das Her-2/neu (erB-2) Onkogen. In Bezug auf das rezidivfreie Überleben hingegen waren die Tumorgroße und der Lymphknotenstatus signifikant.

So entsprechen unsere Ergebnisse in vielfacher Hinsicht den Erkenntnissen aus zahlreichen national und international publizierten Studien, die sich gleichwohl untereinander bei einigen Ergebnissen deutlich widersprechen können.

Für den Menopausenstatus beispielsweise zeigte sich in unserer Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das rezidivfreie Überleben ($p=0,72$), jedoch ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das tumorspezifische Gesamtüberleben ($p=0,037$).

Während TOUBOUL et al. in einer jüngeren Untersuchung [123] von einem etwa 2,9-fach höheren Risiko prämenopausaler Frauen, ein Rezidiv des Mammakarzinoms zu entwickeln, ausgehen und dabei von anderen Autoren wie MANSFIELD et al. [84] gestützt werden, kommen CROWE et al. [34] in einer

prospektiven Multicenter-Studie an 1353 Patientinnen zu dem Ergebnis, dass der Menopausenstatus keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit bei Mammakarzinom hat. HEIDEMANN et al. wiederum können dies bestätigen [64]. Gleichwohl beschreiben beide eine Häufung aggressiver und fortgeschrittenerer Tumore bei jüngeren und damit eher prämenopausalen Patientinnen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse scheint der Menopausenstatus als unabhängiger Prognosefaktor im Hinblick auf die Rezidivwahrscheinlichkeit und das Gesamtüberleben umstritten zu sein und sollte nicht als alleiniges Entscheidungskriterium für Therapiemodalitäten herangezogen werden.

Diskutiert wird so auch der Einfluss des Alters auf den Krankheitsverlauf, nicht zuletzt, da zwischen Menopausenstatus und Alter Kolinearität besteht [67, 85]. Dabei lag der Erkrankungsgipfel in unserem Kollektiv im Alter zwischen 56 und 65 Jahren, was einem Patientinnenanteil von 35% entspricht und vergleichbar ist mit den Altersverteilungen anderer repräsentativer Studien zum Mammakarzinom [129, 132]. Als statistisch signifikanter Nachteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben erwies sich bei uns ein Erkrankungsbeginn im Alter von weniger als 40 Jahren. Ebenfalls zeigten sich häufiger Rezidive in dieser Patientinnengruppe, wobei der Unterschied aber nicht signifikant war.

Viele publizierte Studien kommen zu dem Ergebnis, dass das Mammakarzinom um so aggressiver ist, je jünger die Patientinnen sind, und dass sich das Alter als Prognosefaktor für die Rezidivhäufigkeit eignet [21, 57, 123, 132]. Die Alterseinteilungen variieren zwar, es kann aber davon ausgegangen werden, dass Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr definitiv ein erhöhtes Risiko aufweisen. So kamen beispielsweise TOUBOUL et al. [123] in ihrer Studie zu einem 3,2-fach höheren Risiko für diese Gruppe. VOOGD et al. [132] verglich die Gruppe der unter 35-Jährigen mit der über 60-Jährigen und errechnete ein 9,2-fach höheres Risiko für die Rezidivwahrscheinlichkeit. Die 5-Jahres-Rezidivraten der unter 40-Jährigen rangieren in der Literatur zwischen 18% und 35%, für die älteren Patientinnen nehmen diese dann schnell ab. Andererseits scheint junges Alter bei Erkrankungsbeginn häufig mit besonders aggressiven biologischen

Merkmale des Primärtumors einherzugehen, was die Aussagekraft für junges Alter allein zum Teil wieder relativiert [110].

Als gesicherte und unabhängige Variable im Hinblick auf das Überleben darf hingegen die Tumorgröße gelten. Deren Wertigkeit konnte vielfach in wissenschaftlichen Studien bestätigt werden [40, 44, 99, 130]. So überraschen unsere Ergebnisse hier nicht, die eine Abhängigkeit zwischen Tumorgröße und Überleben zeigen ($p=0,0103$).

Zu der Bedeutung der Tumorgröße für die Rezidivhäufigkeit finden sich allerdings widersprüchliche Angaben in der internationalen Literatur. Während einige Autoren in ihren Studien zu dem Ergebnis kommen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Rezidivhäufigkeit besteht [30, 37, 99, 100, 108, 129], können dies zahlreiche andere Autoren in zum Teil ebenfalls fallzahlstarken Untersuchungen nicht bestätigen [22, 38, 49, 76, 123, 132]. Einig ist man sich zumindest in der Ansicht, dass die Tumorgröße als unabhängiger Prognosefaktor nicht den Stellenwert beispielsweise des Lymphknotenstatus oder des Grading einnimmt.

In unserer Untersuchung ergab sich jedenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Rezidivhäufigkeit ($p<0,01$), der beispielsweise auch von RAUSCHECKER et al. anhand einer prospektiven Studie mit 1036 Patientinnen beschrieben wurde [99].

Ebenfalls eine gesicherte Rolle spielt der axilläre Lymphknotenstatus hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit und bei der Entstehung von Fernmetastasen, dessen Aussagekraft bezüglich des lokoregionären Rezidivs allerdings weniger bedeutend zu sein scheint [49, 77, 123, 132]. Vergleichbar mit den Angaben in der internationalen Literatur war bei uns die Verteilung von nodalnegativen Frauen (73,6%) und nodalpositiven Frauen (26,3%) zum Operationszeitpunkt. Dabei zeigten sowohl das Gesamtüberleben ($p<0,01$) als auch das rezidivfreie Überleben ($p<0,01$) in unserem Kollektiv einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl befallener Lymphknoten, was somit international gut gesicherten Erkenntnissen entspricht [110].

Als ähnlich relevanter und unabhängiger Prognosefaktor darf die histologische Differenzierung (Grading) eines Tumors als Zeichen seiner lokalen biologischen Aggressivität gelten, was zahlreiche internationale Studien bestätigen [30, 45, 75, 81]. Bereits 1950 wurde die dreistufige Einteilung von BLOOM eingeführt und 7 Jahre später zusammen mit RICHARDSON modifiziert [16-18]. Der Malignitätsgrad wird dabei durch einen Score mit anschließender Summenbildung abgeschätzt. Der Einfluss der untersuchenden Pathologen mit ihren teilweise subjektiven Beurteilungen wurde zwar häufig kontrovers diskutiert, das System setzte sich trotzdem als praktikabel und aussagekräftig durch.

In unserer Untersuchung waren mäßig differenzierte Karzinome des Stadiums G2 am häufigsten. Sie wurden bei 238 Patientinnen (57,1%) beobachtet. Als Nächstes folgten die entdifferenzierten Karzinome, die bei 139 Patientinnen (33,3%) vorlagen, gefolgt von den gut differenzierten Karzinomen bei 40 Patientinnen (9,6%). Die Verteilung entsprach damit relativ genau der Verteilung anderer Studien.

In Einklang mit der gängigen Literatur nahm in unserem Kollektiv die Überlebenschance in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad ab, was sich als statistisch signifikant erwies ($p < 0,01$) [110].

Die 3 zuletzt diskutierten Faktoren – Tumorgroße, Lymphknotenstatus und Differenzierungsgrad – haben sich in den vergangenen 20 Jahren als die wichtigsten und zuverlässigsten Parameter für die individuelle Prognoseeinschätzung bei primärem Mammakarzinom erwiesen und verdienen diesen Stellenwert, wie neuste vergleichende Studien mit Genprofilierung und Antikörperuntersuchungen zeigen, auch heute noch [39, 116].

Aus diesen 3 Faktoren entwickelten HAYBITTLE et al. 1982 anhand einer retrospektiven Studie mit 387 Patientinnen den so genannten Nottingham-Prognose-Index, der eine verlässliche Separation zwischen Gruppen mit guter, mittlerer und schlechter Prognose erlauben sollte [63]. Die Überprüfung des Index wurde in einer prospektiven Studie mit 320 weiteren Patientinnen durchgeführt

und zeigte eine hervorragende Übereinstimmung mit den postulierten Überlebenskurven [122]. Die dann 1992 veröffentlichten Ergebnisse des 15-jährigen Follow-ups der mittlerweile 1629 an primärem Mammakarzinom operierten Patientinnen bestätigten die Überlebenszahlen abermals und ließen den NPI zu einem weltweit anerkannten und klinisch angewandten Index werden [54].

Die Behandlungsergebnisse in unserem Patientinnenkollektiv im Hinblick auf das Überleben zeigen ebenfalls eine ausgezeichnete Wertigkeit des NPI und lassen eine gute Beurteilung der individuellen Prognose zu. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu versterben, lag für Patientinnen unserer Untersuchung nach 10 Jahren in der NPI-Gruppe mit guter Prognose (NPI < 3,4) bei 1,5%, in der NPI-Gruppe mit mittlerer Prognose (NPI 3,4 – 5,6) bei 14,0% und in der NPI-Gruppe mit schlechter Prognose (NPI > 5,6) bei 37,5%. Die folgende Tabelle 15 soll einen Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der Originalarbeit von GALEA et al. (1992) wagen.

| | | | 5-Jahre-Überleben | 10-Jahre-Überleben | 15-Jahre-Überleben |
|---------------------------------|---------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Gute Prognose (NPI<3,4) | Unser Kollektiv | 35,5% (n=148) | 100% (ta) 97,4% (ges) | 98,5% (ta) 82,6% (ges) | k.A. |
| | Galea et al. (1992) | 29% (n=470) | Ca. 93% | Ca. 82% | 80% |
| Mittlere Prognose (NPI 3,4-5,6) | Unser Kollektiv | 58,8% (n=245) | 94,3% (ta) 93,0% (ges) | 86,0% (ta) 80,0% (ges) | k.A. |
| | Galea et al. (1992) | 54% (n=879) | Ca. 71% | Ca. 51% | 42% |
| Schlechte Prognose (NPI>5,6) | Unser Kollektiv | 5,7% (n=24) | 75% (ta) 72% (ges) | 62,5% (ta) 59,9% (ges) | k.A. |
| | Galea et al. (1992) | 17% (n=280) | Ca. 25% | Ca. 16% | 13% |

Tabelle 15: Vergleich unserer Überlebensraten mit dem NPI (Galea et al. 1992)

ta = tumorassoziiert, ges = gesamt, k.A. = keine Angaben

Es zeigt sich, dass die Diskriminierung der 3 Prognosegruppen in unserem Kollektiv ähnlich effektiv ist, wie von GALEA et al. postuliert. Dabei ergaben sich bei uns allerdings durchweg bessere Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben als in der Originalarbeit. Leider verzichteten die Autoren auf eine Unterscheidung zwischen tumorassoziierten Todesfällen und anderen Todesursachen, weshalb ein direkter Vergleich der Letalitäten nur bedingt möglich ist. Außerdem werden die Überlebensraten nur für das 15-Jahre-Überleben explizit erwähnt und lassen sich für das 5-Jahre- und 10-Jahre-Überleben lediglich aus der Kaplan-Meier-Kurve annäherungsweise ablesen.

Die Daten, auf denen die Prognoseschätzungen des Nottingham-Prognose-Index beruhen, stammen von Patientinnen, die zwischen 1976 und 1989 an einem primären Mammakarzinom operiert worden sind. Unsere Daten stammen hingegen von Patientinnen mit Erkrankungsbeginn zwischen den Jahren 1993 und 2004, was demnach darauf hinweisen könnte, dass sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten für Brustkrebspatientinnen durch verbesserte adjuvante Therapiemodalitäten deutlich verbessert haben. Dieser Trend deutet sich auch in dem weiter oben aufgeführten Vergleich aktueller Studien zum Thema Brustkrebs an (Tabelle 14). Je jünger die Operationszeitpunkte der jeweiligen Studien waren, umso besser waren die publizierten Überlebensraten.

Es ist also fraglich, inwieweit sich die Langzeitergebnisse großer Studien nach 15 oder 20 Jahren zur konkreten Prognosebeurteilung einer heute operierten Patientin heranziehen lassen.

Eine der zur deutlichen Prognoseverbesserung beitragenden adjuvanten Maßnahmen ist die seit vielen Jahren bestehende Möglichkeit der antihormonellen Behandlung, sei es unmittelbar im Anschluss an die primäre Operation oder zu einem späteren Zeitpunkt im Zusammenhang mit einem lokoregionären Rezidiv oder einer Fernmetastasierung [110]. Um diese Maßnahmen individuell und effektiv gestalten zu können, ist die Bestimmung des Gehalts an Östrogen- und Progesteronrezeptoren unerlässlich und wird routinemäßig mittels moderner

immunhistochemischer Techniken unter Verwendung monoklonaler Antikörper bei allen Mammakarzinompatientinnen der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Gummersbach postoperativ am Exzidat durchgeführt.

Das Ergebnis ist in zweifacher Weise informativ:

- Rezeptorpositive Fälle werden bisher prognostisch günstiger eingeschätzt (low risk) als die negativen (high risk).
- Bei den rezeptorpositiven Fällen haben endokrine Maßnahmen Aussicht auf Erfolg.

In unserem Kollektiv waren 17,3% der Frauen für beide Rezeptortypen negativ, 72,4% der Frauen waren für beide Rezeptortypen gleichzeitig positiv und 10,3% der Frauen waren für jeweils einen der beiden Rezeptortypen positiv. Diesbezüglich weichen unsere Befunde also zum Teil deutlich von Patientinnenkollektiven der internationalen Literatur ab, in denen nur etwa 48% bis 60% positiv für den Östrogenrezeptor sind [84, 120, 132]. Über den Progesteronrezeptorstatus andererseits gibt es oft gar keine Angaben. Neuere Lehrbücher gehen davon aus, dass prämenopausale Patientinnen zu etwa 50-60% Östrogenrezeptoren aufweisen, postmenopausale zu 70-80%. Progesteronrezeptoren würden sich bei etwa 40%, beide Rezeptortypen gleichzeitig bei etwa 30-35% finden.

Eine Rolle für diese Unterschiede mögen die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden spielen. So verwenden einige Kliniken die biochemische Technik (RIA), die eine quantitative Bestimmung des cytosolischen Rezeptors erlaubt, während andere Institute ausschließlich mit der semiquantitativen immunhistochemischen Methode arbeiten, bei der wiederum verschiedene Testkits existieren. Ferner wird nicht immer einheitlich von einem rezeptorpositiven Befund in Abhängigkeit von der ermittelten semiquantitativen Score ausgegangen. Tatsächlich wirkt sich bei fast allen Autoren ein positiver Nachweis von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor signifikant positiv auf die Überlebens-

wahrscheinlichkeit der Patientinnen aus [28, 41, 120]. So auch in unserer Untersuchung, in der sich der Nachweis beider Hormonrezeptoren im Exzidat als besonders positiv auf die Überlebenswahrscheinlichkeit herausstellte ($p < 0,01$).

Es muß diskutiert werden, ob die überdurchschnittlich guten Behandlungsergebnisse und Überlebensraten unseres Patientinnenkollektivs im Literaturvergleich nicht zu einem Teil auf dem hohen Prozentsatz rezeptorpositiver Patientinnen beruhen. Gestützt würde diese Vermutung beispielsweise durch die Ergebnisse von FEHLAUER et al., die in ihrer aktuellen Studie von vergleichbar guten Überlebensraten berichten bei vergleichbar hohen Prozentsätzen an positiven Östrogen- und Progesteronnachweisen (74% bzw. 73%) [41]. Diesbezüglich interessant ist die Frage, ob es sich dabei grundsätzlich um strukturell anders geartete Kollektive handelt, welche aufgrund regionaler Gegebenheiten oder Selektion einen besonders hohen Hormonrezeptorgehalt in den Exzidaten aufweisen, oder ob eventuell sensiblere Bestimmungsmethoden bzw. uneinheitliche Scorevergaben bei der immunhistochemischen Methode ursächlich für diese Ergebnisse sind. In letzterem Fall würde das bedeuten, dass es immer wieder rezeptornegative Patientinnen geben müsste, die trotzdem prinzipiell von einer antihormonellen Therapie profitieren könnten.

Wir wollten in unserem Kollektiv die Hypothese überprüfen, ob der Nachweis des östrogenabhängigen pS2-Proteins im Exzidat diese Diskriminierung für rezeptornegative Patientinnen leisten kann.

Das pS2-Protein wurde erstmals in der "human breast cell line" MCF-7 nach Östrogenstimulation durch BROWN et al. nachgewiesen [25]. Das pS2-Gen kodiert dabei ein aus 60 Aminosäuren bestehendes Protein (6,45 kDa), welches, ähnlich einigen Wachstumsfaktoren, ein Signalpeptid und einen hohen Gehalt an Cysteinresten aufweist [86]. Dabei ist die Funktion des Proteins nach wie vor unklar. KOERNER et al. vermuteten aufgrund ihrer Untersuchungen, dass die Östrogenbindung an den Östrogenrezeptor die Anwesenheit von pS2-Protein voraussetzt und schlussfolgerten, dass der Nachweis von pS2-Protein umgekehrt auf die Anwesenheit von Östrogenrezeptoren schließen lässt [79]. Diese

Vermutung wurde durch die Ergebnisse einiger anderer Autoren gestützt [47, 105]. pS2-Protein kann in etwa 50-65% aller untersuchten Mammakarzinome nachgewiesen werden, wobei die Zahlen aufgrund der verschiedenen Bestimmungsmethoden und Scoresysteme variieren [46, 47, 105]. In unserem Kollektiv lag der Anteil der pS2-positiven Tumore mit 72% im oberen Bereich der publizierten Daten.

Der prognostische Wert des pS2-Nachweises wird in der internationalen Literatur zum Teil kontrovers diskutiert. Einige Autoren messen dem pS2-Protein diesbezüglich keine signifikante Bedeutung bei [26, 66, 121], während zahlreiche andere Studien zu dem Ergebnis kommen, dass es als Marker für eine gute Prognose und das Ansprechen auf eine antihormonelle Behandlung geeignet ist [46, 47, 66, 79, 98, 105]. FOEKENS et al. weisen darauf hin, dass einige der Autoren, die keinen positiven Einfluss des pS2-Proteins auf die Prognose der Patientinnen aufzeigen konnten, in ihren Kollektiven insgesamt zu unverhältnismäßig schlechten Überlebensraten kamen [46]. Er führt die Diskrepanzen der Ergebnisse auf die unterschiedlichen Techniken und Methoden zum pS2-Nachweis zurück sowie auf Differenzen in der Patientinnenpopulation und Variationen in der adjuvanten Therapie.

Unsere Ergebnisse schließen sich der Mehrheit der Autoren an und zeigen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv ($p < 0,01$).

Nach bisherigen Literaturrecherchen konnte keine Publikation gefunden werden, die den Wert des pS2-Nachweises bei der Diskriminierung hormonrezeptornegativer Patientinnen untersucht. Während auf unser Gesamtkollektiv gesehen der pS2-Status bei positivem Nachweis von Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren keine zusätzlichen prognostischen Informationen bringt, kann in der Gruppe der rezeptornegativen Patientinnen das pS2-Protein zwischen einer guten und einer schlechten Prognose unterscheiden. Hormonrezeptornegative Frauen mit einem positiven pS2-Nachweis im Exzidat hatten in unserem Kollektiv eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit wie hormonrezeptorpositive Frauen.

Das könnte darauf hinweisen, dass negative Rezeptorbefunde nicht zwingend ein völliges Fehlen funktionsfähiger Rezeptoren in der Tumorzelle bedeuten. Eventuell sind sie durch zirkulierendes Östrogen bzw. Progesteron derart belegt, dass ein immunhistochemischer Nachweis über Antikörper nicht mehr erfolgen kann. In dem Fall könnte das pS2-Protein einen Hinweis auf das tatsächliche Vorhandensein der Rezeptoren liefern und Erfolgsaussichten für eine antihormonelle Behandlung versprechen. Im Falle von rezeptornegativen Konstellationen des Tumors wurde in unserem Kollektiv bei der adjuvanten Therapieplanung seit 1993 pS2 als zusätzlicher Parameter für eine eventuelle adjuvante antihormonelle Therapie herangezogen, was möglicherweise mit unseren guten Ergebnissen hinsichtlich des Überlebens und der Rezidivhäufigkeit korreliert.

Natürlich müssten zu einer sicheren Verifizierung dieser Hypothese unsere Überlebenskurven für hormonrezeptornegative Patientinnen in einer prospektiv angelegten Studie bestätigt werden.

Ein weiterer Faktor, dem zunehmend Bedeutung bei der Anwendung adjuvanter Therapiemaßnahmen nach primärem Mammakarzinom beigemessen wird, ist das so genannte Onkogen Her-2/neu (erbB-2). Die Überexpression dieses Onkogens kann immunhistochemisch selbst an Paraffinschnitten durchgeführt werden und findet sich bei etwa 18-30% aller Mammakarzinompatientinnen [36, 59, 106, 117]. In unserem Kollektiv lag der Anteil der Her-2/neu-positiven Patientinnen mit 27% in einem vergleichbaren Bereich, wenn, wie bei der semiquantitativen Bestimmung gefordert, erst eine Score ≥ 2 als positiv betrachtet wird.

Die Überexpression bedeutet eine relevante Aneuploidie und eine schlechte Prognose mit erhöhter und zeitlich kurzfristiger Metastasierungswahrscheinlichkeit. Prädiktiv wird ein schlechtes Ansprechen auf eine CMF-Chemotherapie und Tamoxifen signalisiert, was auf einer iatrogenen Stimulierung des intrazellulären Signaltransfers mittels Wachstumsfaktoren (growth factor = GF) in diesen Her-2/neu (erbB-2) positiven Tumorzellen beruhen soll [8, 109, 115]. Ob allerdings die kombinierte Blockade von Östrogen- und GF-Rezeptoren diese so genannte "Tamoxifenresistenz" durchbrechen kann, ist momentan noch

Gegenstand klinischer Studien. Zumindest konnte unter anderem durch die ATAC-Studie gezeigt werden, dass Her-2-positive Tumore auf einen Aromatasehemmer wie Anastrozol besser ansprechen als auf Tamoxifen [72].

Auch in unserem Patientinnenkollektiv erwies sich der Einfluss des Her-2/neu als statistisch signifikant. Ein positiver Nachweis im Exzidat war in der Analyse nach Kaplan-Meier mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden als ein negativer Nachweis ($p < 0,05$). Auch Rezidive traten bei einem positiven Nachweis signifikant häufiger auf ($p < 0,01$).

RIOU et al. weisen in Ihrer Arbeit daraufhin, dass die Aussagekraft des Her-2/neu Onkogens besonders im Hinblick auf die Langzeitergebnisse bedeutsam ist. Dies kann insoweit durch unsere Untersuchung bestätigt werden, als der Überlebensvorteil der Her-2/neu-negativen Gruppe bei uns nach dem 5. Jahr post operationem deutlicher hervortritt als vorher. Allerdings liegen uns für eigene Langzeitergebnisse noch zu wenig Her-2/neu Datensätze vor, da die routinemäßige Bestimmung des Onkogens erst seit etwa 6 Jahren durchgeführt wird. Es zeigt sich aber, dass das Her-2/neu (erbB-2) Onkogen einen wichtigen Beitrag zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung leisten kann.

In diesem Zusammenhang wurde in jüngster Zeit das Konzept der Hormonsensibilität grundsätzlich neu diskutiert. Auf der Internationalen Brustkrebs-Konferenz in St. Gallen/Schweiz 2005 führte OSBORNE beispielsweise aus, dass als Konsequenz aus der aktivierten GF-Signalkaskade von Brustkrebszellen auch eine inhibierte Expression des Progesteronrezeptor-(PgR)-Gens resultiere [8]. Seine Arbeitsgruppe hat ER-positive, aber PR-negative Mammakarzinome als besonders proliferativ charakterisiert, die sich zudem durch eine starke Überexpression an GF-Rezeptoren wie Her-2/neu auszeichnen. Zwar konnten wir in unserem Kollektiv keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen ER-positiven/PR-negativen Tumoren und einer Überexpression von Her-2/neu finden, allerdings war diese Hormonrezeptorkonstellation mit $n=23$ Fällen (5,5%) auch äußerst selten. 65% ($n=15$) der ER-positiven/PR-negativen Tumore waren in unserem Patientinnenkollektiv Her-2/neu positiv, doch ob dies bereits als

Trend gewertet werden kann, bleibt aufgrund der geringen Fallzahl dahingestellt. Die ATAC-Studie konnte immerhin mittlerweile belegen, dass ER-positive/PR-negative Tumore ähnlich wie Tumore mit starker Her-2/neu Überexpression auf eine Aromatasehemmertherapie besser ansprechen als auf Tamoxifen [72]. Die fehlende Progesteronrezeptorexpression ER-positiver Tumore ist laut OSBORNE et al. ein wichtiges molekulares Ereignis, das mit einer Hochregulation von Her-2 einhergeht und als Marker für eine Tamoxifenresistenz herangezogen werden kann.

Welche Rolle das schon diskutierte pS2-Protein mit seiner wachstumsfaktor-ähnlichen molekularen Struktur bei diesem "Cross-talk" der Rezeptoren genau spielt, zumal sein Einfluss auf Überleben und Rezidivhäufigkeit nach Mammakarzinom dokumentiert ist, ist derweil noch offen.

Vergleicht man abschließend unsere Behandlungsergebnisse für brusterhaltend operierte Patientinnen bei primärem Mammakarzinom am Brustkrebszentrum Gummersbach mit den aktuellen Publikationen anderer nationaler und internationaler Zentren, so wird deutlich, dass es weder eine signifikante Abweichung im Hinblick auf anerkannte Therapiestandards noch im Hinblick auf die Prognose der erkrankten Patientinnen gibt. Die zum Teil in der Laienpresse erhobenen Vorwürfe: deutsche Brustkrebspatientinnen lebten kürzer im Vergleich zu anderen Ländern, muss differenziert betrachtet werden. Nach unserer Auswertung hat sich sicherlich in den letzten 10-15 Jahren eine deutliche Angleichung der Ergebnisse an europäische und internationale Standards vollzogen.

5 Zusammenfassung

Etwa jede 8. bis 10. Frau in Deutschland wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken, was bundesweit mehr als 46.000 Frauen jährlich entspricht. Damit ist das Mammakarzinom die häufigste Krebsneuerkrankung und Krebstodesursache bei Frauen insgesamt [12, 119]. Die vorliegende Arbeit wertet die Behandlungsergebnisse von 417 Patientinnen des Brustkrebszentrums Gummersbach aus, die aufgrund eines primären Mammakarzinoms zwischen 1993 und 2004 brusterhaltend operiert wurden. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren lag dabei in unserem Patientinnenkollektiv bei 93,8% und nach 10 Jahren bei 79,6%. Verglichen mit anderen nationalen und internationalen Studien liegen unsere Ergebnisse damit im oberen Bereich der publizierten Werte, die von 85% bis 95% nach 5 Jahren und von 67% bis 82% nach 10 Jahren reichen [9, 15, 41, 43, 51, 68, 78, 120, 124, 127-129]. Auch die von uns ermittelten Raten für rezidivfreies Überleben von 88,9% nach 5 Jahren und 82,8% nach 10 Jahren liegen im Studienvergleich im oberen Bereich der publizierten Werte. Hier finden sich Angaben von 78% bis 93% nach 5 Jahren und 60% bis 83% nach 10 Jahren in der Literatur [41, 43, 51, 120]. Retrospektiv betrachtet scheint sich die Prognose der Patientinnen aufgrund der weiter entwickelten adjuvanten postoperativen Therapiemodalitäten kontinuierlich verbessert zu haben [51].

Als signifikante Einflussgrößen im Hinblick auf das tumorspezifische Überleben erwiesen sich in unserem Kollektiv der Menopausenstatus, die Tumorgöße, der Lymphknotenstatus, das Grading, der Hormonrezeptorstatus, das pS2-Protein und das Her-2/neu Onkogen, was in vielfacher Hinsicht den Ergebnissen anderer publizierter Studien entspricht [21, 30, 40, 49, 63, 77, 99, 110, 123, 132]. Besonders der Nachweis von pS2-Protein scheint eine bisher wenig beachtete Möglichkeit zu sein, in der Gruppe der hormonrezeptornegativen Patientinnen zwischen solchen mit einer guten und solchen mit einer schlechten Prognose zu unterscheiden. Ob dies auf der von uns vermuteten Ansprechbarkeit auf eine antihormonelle Therapie trotz negativem Rezeptorstatus beruht, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.
Lancet 1992; 339:1-15;71-85.
2. UICC - Union Internationale Contre le Cancer. In: Hermanek P, Hutter R, Sobin J, Wagner G, Wittekind C, eds. TNM-Atlas. Vol. 4. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1998:201-212.
3. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.
Lancet 1998; 352:930-42.
4. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.
Lancet 1998; 351:1451-67.
5. Epidemiology and End Results (SEER), Cancer Statistics Review 1973-1998. USA: National Cancer Institute, 2001.
6. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht. Statistisches Bundesamt. Wiesbaden, 2002.
7. Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy.
Ann Surg 1993; 218:22-8.
8. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study.
Clin Cancer Res 2004; 10:5670-6.
9. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group.
J Clin Oncol 1996; 14:1558-64.

10. Bässler R. Mamma. In: Remmele W, ed. Pathologie. Vol. 2: Springer Verlag, 1997:133-368.
11. Bastert G. Malignome der Mamma. In: Bastert G, ed. Spezielle gynäkologische Onkologie. Vol. 4. München, Wien, Baltimore: Urban&Fischer, 2003.
12. Batzler W, Bertz J, Eisinger B, et al. Krebs in Deutschland. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Vol. 3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken, 2002.
13. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127:T4-T7.
14. Bender R, Lange S, Ziegler A. Wichtige Signifikanztests. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127:T1-T3.
15. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992:19-25.
16. Bloom HJ. Further studies on prognosis of breast carcinoma. Br J Cancer 1950; 4:347-67.
17. Bloom HJ. Prognosis in carcinoma of the breast. Br J Cancer 1950; 4:259-88.
18. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957; 11:359-77.
19. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332:901-6.
20. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976; 294:405-10.

21. Bonnier P, Romain S, Charpin C, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features.
Int J Cancer 1995; 62:138-44.
22. Boyages J, Recht A, Connolly J, et al. Factors associated with local recurrence as a first site of failure following the conservative treatment of early breast cancer.
Recent Results Cancer Res 1989; 115:92-102.
23. Braun S, Pantel K, Muller P, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer.
N Engl J Med 2000; 342:525-33.
24. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995.
Eur J Cancer 2002; 38:99-166.
25. Brown AM, Jeltsch JM, Roberts M, Chambon P. Activation of pS2 gene transcription is a primary response to estrogen in the human breast cancer cell line MCF-7.
Proc Natl Acad Sci U S A 1984; 81:6344-8.
26. Cappelletti V, Coradini D, Scanziani E, Benini E, Silvestrini R, Di Fronzo G. Prognostic relevance of pS2 status in association with steroid receptor status and proliferative activity in node-negative breast cancer.
Eur J Cancer 1992; 28A:1315-8.
27. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.
Cancer 1989; 63:181-7.
28. Ciocca DR, Elledge R. Molecular markers for predicting response to tamoxifen in breast cancer patients.
Endocrine 2000; 13:1-10.
29. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry.
N Engl J Med 1989; 320:627-33.

30. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group.
J Natl Cancer Inst 1996; 88:1659-64.
31. Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, et al. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:137-45.
32. Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, Rilke FO. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary duct carcinoma.
Cancer 1992; 69:1396-403.
33. Contesso G, Mouriesse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D, Rouesse J. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy.
J Clin Oncol 1987; 5:1378-86.
34. Crowe JP, Jr., Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Jr., Brumberg DJ, Shuck JM. Age does not predict breast cancer outcome.
Arch Surg 1994; 129:483-7; discussion 487-8.
35. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma.
Lancet 1993; 341:1039-43.
36. De Potter CR. The neu-oncogene: more than a prognostic indicator?
Hum Pathol 1994; 25:1264-8.
37. Dubois JB, Saumon-Reme M, Gary-Bobo J, Pourquier H, Pujol H. Tumorectomy and radiation therapy in early breast cancer: a report on 392 patients.
Radiology 1990; 175:867-71.
38. Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Recht A, Osteen RT, Harris JR. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy. The influence of tumor size.
Arch Surg 1990; 125:771-5; discussion 775-7.

39. Eden P, Ritz C, Rose C, Ferno M, Peterson C. "Good Old" clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers.
Eur J Cancer 2004; 40:1837-41.
40. Epstein AH, Connolly JL, Gelman R, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:755-60.
41. Fehlaue F, Weinhold HD, Kolberg HC, et al. [Treatment results following breast-conserving therapy in primary breast cancer].
Zentralbl Gynakol 2005; 127:31-6.
42. Fisher B. Entwicklung, Technik und Ergebnisse brusterhaltender Therapie.
In: Bohmert H, ed. Brustkrebs: Organerhaltung und Rekonstruktion.
Stuttgart: Thieme Verlag, 1989:42-63.
43. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.
N Engl J Med 1995; 333:1456-61.
44. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.
N Engl J Med 1985; 312:665-73.
45. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity.
Cancer 1986; 57:1717-24.
46. Foekens JA, van Putten WL, Portengen H, et al. Prognostic value of PS2 and cathepsin D in 710 human primary breast tumors: multivariate analysis.
J Clin Oncol 1993; 11:899-908.
47. Foekens JA, Rio MC, Seguin P, et al. Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by pS2 protein status.

- Cancer Res 1990; 50:3832-7.
48. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy.
J Clin Oncol 1999;101-109.
 49. Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:269-77.
 50. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:23-33.
 51. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson L, et al. Time trends in the results of breast conservation in 4694 women.
Eur J Cancer 2001:1537-1544.
 52. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson L, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery - a study of prognosis and prognostic factors in 391 women.
Eur J Cancer 2002:1860-1870.
 53. Gage I, Recht A, Gelman R, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33:245-51.
 54. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1992; 22:207-19.
 55. Gamel JW, Meyer JS, Feuer E, Miller BA. The impact of stage and histology on the long-term clinical course of 163,808 patients with breast carcinoma.
Cancer 1996; 77:1459-64.
 56. Gatzemeier W, Schumacher M, Schauer A, Sauer R, Rauschecker HF. [Therapy of the small breast carcinoma--generalized conversion to breast-saving treatment in Germany. 8 years results].
Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1997; 114:1212-4.

57. Gollledge J, Wiggins JE, Callam MJ. Age-related variation in the treatment and outcomes of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:369-74.
58. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004; 100:1-5.
59. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:1049-56.
60. Hafty B, Reiss M, Beinfield M. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: Implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996:52-57.
61. Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Arch Surg* 1894; 20:497.
62. Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. *Ann Surg* 1985; 201:164-9.
63. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982; 45:361-6.
64. Heidemann E, Steinke B, Hartlapp J, et al. Prognostic subgroups: the key factor for treatment outcome in metastatic breast cancer. *Onkologie* 1993:344-353.
65. Heimann R, Powers C, Halpem HJ, et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer* 1996; 78:1722-30.

66. Henry JA, Piggott NH, Mallick UK, et al. pNR-2/pS2 immunohistochemical staining in breast cancer: correlation with prognostic factors and endocrine response.
Br J Cancer 1991; 63:615-22.
67. Hill K. The demography of menopause.
Maturitas 1996; 23:113-27.
68. Hiraoka M, Abe M, Nagata Y, et al. [Clinical results of breast conservation therapy; a radiotherapeutic viewpoint].
Gan to Kagaku Ryoho 1994:206-211.
69. Hirsch J. Die Radiumchirurgie des Brustkrebs.
Dt med Wochenschrift 1927; 53.
70. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast.
J Clin Oncol 1990; 8:113-8.
71. Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD, MacKinnon D. Histological grading of breast cancer; significance of grade on recurrence and mortality.
Eur J Surg Oncol 1989; 15:25-31.
72. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.
Lancet 2005; 365:60-2.
73. Janni W, Gastroph S, Hepp F, et al. Prognostic significance of an increased number of micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with first recurrence of breast carcinoma.
Cancer 2000; 88:2252-9.
74. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation.
J Am Stat Assoc 1958:457.
75. Kemperman H, Borger J, Hart A, Peterse H, Bartelink H, van Dongen J. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence.
Eur J Cancer 1995; 31A:690-8.

76. Kini VR, White JR, Horwitz EM, Dmuchowski CF, Martinez AA, Vicini FA. Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. *Cancer* 1998; 82:127-33.
77. Kini VR, Vicini FA, Frazier R, Victor SJ, Wimbish K, Martinez AA. Mammographic, pathologic, and treatment-related factors associated with local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:341-6.
78. Kodaira T, Fuwa N, Itoh Y, et al. Aichi Cancer Center 10-year experience with conservative breast treatment of early breast cancer: retrospective analysis regarding failure patterns and factors influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1311-6.
79. Koerner FC, Goldberg DE, Edgerton SM, Schwartz LH. pS2 protein and steroid hormone receptors in invasive breast carcinomas. *Int J Cancer* 1992; 52:183-8.
80. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990:87-93.
81. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer* 1990; 65:1867-78.
82. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989; 63:1630-5.
83. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, Jr., et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10:976-83.

84. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy.
Cancer 1995; 75:2328-36.
85. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview.
Maturitas 1996; 23:137-45.
86. Mori K, Fujii R, Kida N, et al. Complete primary structure of the human estrogen-responsive gene (pS2) product.
J Biochem (Tokyo) 1990; 107:73-6.
87. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials.
J Natl Cancer Inst 1995; 87:1669-73.
88. Nab HW, Hop WC, Crommelin MA, Kluck HM, Coebergh JW. Improved prognosis of breast cancer since 1970 in south-eastern Netherlands.
Br J Cancer 1994; 70:285-8.
89. Nime FA, Rosen PP, Thaler HT, Ashikari R, Urban JA. Prognostic significance of tumor emboli in intramammary lymphatics in patients with mammary carcinoma.
Am J Surg Pathol 1977; 1:25-30.
90. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer.
J Clin Oncol 1994; 12:888-94.
91. Pantel K, Cote RJ, Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease.
J Natl Cancer Inst 1999; 91:1113-24.
92. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000.
Int J Cancer 2001; 94:153-6.
93. Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943.
Br J Cancer 1967; 21:260-9.

94. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design.
Br J Cancer 1976; 34:585-612.
95. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples.
Br J Cancer 1977; 35:1-39.
96. Possinger K. Mammakarzinom. In: Alexander K, Daniel WG, Diener HC, et al., eds. Thiemes Innere Medizin. Stuttgart; New York: Thieme, 1999:990-999.
97. Possinger K, Schmoll H, Höffken K, Große Y. Mammakarzinom der Frau. In: Schmoll H, Höffken K, Possinger K, eds. Kompendium internistischer Onkologie. Vol. 3. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1999:1253-1342.
98. Predine J, Spyrtos F, Prud'homme JF, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pS2 in breast cancers, benign tumors, and normal breast tissues. Correlation with prognosis and adjuvant hormone therapy.
Cancer 1992; 69:2116-23.
99. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, et al. Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG).
Eur J Cancer 1998; 34:315-23.
100. Rauschecker HF, Gatzemeier W, Sauer R, et al. [Initial results of the Project of the German Breast Cancer Study Group on "Breast saving therapy of the small breast cancer"].
Chirurg 1992; 63:495-500.
101. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15:255-61.
102. Reiner A, Reiner G, Spona J, Schemper M, Holzner JH. Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with estrogen

- receptor status. A comparison of immunocytochemical and biochemical analysis.
Cancer 1988; 61:1149-54.
103. Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue].
Pathologe 1987; 8:138-40.
104. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer.
Eur J Surg Oncol 1996; 22:17-22.
105. Rio MC, Chambon P. The pS2 gene, mRNA, and protein: a potential marker for human breast cancer.
Cancer Cells 1990; 2:269-74.
106. Riou G, Mathieu MC, Barrois M, et al. c-erbB-2 (HER-2/neu) gene amplification is a better indicator of poor prognosis than protein over-expression in operable breast-cancer patients.
Int J Cancer 2001; 95:266-70.
107. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer.
Radiother Oncol 1989; 14:177-84.
108. Sauer R, Riepl M. Kontroversen bei der brusterhaltenden Therapie des kleinen Mammakarzinoms.
Onkologie 1998:76-82.
109. Schiff R, Massarweh SA, Shou J, Bharwani L, Mohsin SK, Osborne CK. Cross-talk between estrogen receptor and growth factor pathways as a molecular target for overcoming endocrine resistance.
Clin Cancer Res 2004; 10:331S-6S.
110. Schmidt-Mathiesen H, Bastert G, Wallwiener D. Mammakarzinome. In: Schmidt-Mathiesen H, Bastert G, Wallwiener D, eds. Gynäkologische Onkologie. Vol. 6. Stuttgart, New York: Schattauer, 2000:105-148.

111. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy.
Cancer 1984; 53:1049-57.
112. Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U, et al. Pathologic findings on re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy.
Cancer 1987; 59:675-81.
113. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy.
Cancer 1994; 74:1746-51.
114. Schulz KD, Koller M, Lorenz W, Kreienberg R, Fischer R, Albert US. [Short version of the guideline "Early Detection of Breast Cancer in Germany"].
Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2004; 98:361-73.
115. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer.
J Natl Cancer Inst 2004; 96:926-35.
116. Sidoni A, Bellezza G, Cavaliere A, Del Sordo R, Scheibel M, Bucciarelli E. Prognostic indexes in breast cancer: comparison of the Nottingham and Adelaide indexes.
Breast 2004; 13:23-7.
117. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer.
Science 1989; 244:707-12.
118. Sobin LH. Frequently asked questions regarding the application of the TNM classification. TNM/Prognostic Factors Project (International Union Against Cancer [UICC]).
Cancer 1999; 85:1405-6.
119. Stabenow R, Eisinger B. Brustkrebs. Gemeinsames Krebsregister. Berlin, 2001.

120. Strobl B, Janni W, Rjosk D, et al. Efficacy and Adverse Effects of Breast Conserving Therapy in Stage I and II Breast Cancer - a Long-term Study. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;155-162.
121. Thor AD, Koerner FC, Edgerton SM, Wood WC, Stracher MA, Schwartz LH. pS2 expression in primary breast carcinomas: relationship to clinical and histological features and survival. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 21:111-9.
122. Todd JH, Dowle C, Williams MR, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 56:489-92.
123. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:25-38.
124. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992:15-8.
125. Veronesi U, Zurrida S. Breast cancer surgery: a century after Halsted. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:74-7.
126. Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:717-20.
127. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.
128. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26:668-70.

129. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211:250-9.
130. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:19-27.
131. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305:6-11.
132. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:1688-97.
133. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol. 6. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 2001:1651-1717.
134. Xiong Q, Valero V, Kau V, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2001; 92:2523-8.
135. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalysen: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127:T14-T16.

7 Danksagungen

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Franz Klink, gilt mein ganz besonderer Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets überaus freundliche und hilfsbereite Unterstützung während des gesamten Entstehungsprozesses der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Robert Stiens danke ich herzlich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes am Institut für Pathologie des Kreiskrankenhauses Gummersbach und die Anleitung bei der Bearbeitung der pathologischen Fragestellungen.

Ebenso möchte ich Frau Dr. med. Anja Weishap für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung mit der onkologischen Datenbank der Abteilung für Gynäkologie des Kreiskrankenhauses Gummersbach danken.

Meinem Vater, Herrn Dr. med. Friedrich Rimmel, danke ich nicht zuletzt für seine zahlreichen Korrekturvorschläge zu Form und Inhalt der vorliegenden Arbeit.

8 Lebenslauf

Persönliche Informationen:

- Name: Marko Remmel
- Nationalität: deutsch
- Konfession: evangelisch
- Geburtsdatum: 22. Juli 1977
- Geburtsort: Gummersbach
- Eltern: Dr. med. Friedrich Remmel, Arzt für Kinderheilkunde
Iris Remmel, geborene Mayworm, Lehrerin

Schulbildung:

- 1984 – 1987 Grundschule Körnerstraße Gummersbach
- 1988 – 1997 Grotenbach Gymnasium Gummersbach
- 1997 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Ersatzdienst:

- 1997 – 1998 Zivildienst als Rettungshelfer im KKH Gummersbach

Studium:

- 1998 – 2001 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls
Universität Heidelberg
- 2001 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms Universität Bonn
- 10/2004 Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang:

- seit April 2005 Assistenzarzt am Universitätsklinikum Lübeck
Medizinische Klinik II, Direktor: Prof. Dr. H. Schunkert

Lübeck, den 30.10.2005